

Aus der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Christian Hagl

Der Einfluss von Drug-Eluting-Stents und Bare-Metal-Stents auf die Ergebnisse nach notfallmässiger Bypassoperation

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Katarina Radic

aus

Landsberg am Lech

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. B. Reichart
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Florian Weis Prof. Dr. Klaus Wenke Prof. Dr. Stefan Kääb
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. med. P. Brenner
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	06.02.2014

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	7
1.1	Hintergrund der Untersuchung.....	7
1.2	Das akute Koronarsyndrom.....	9
1.2.1	Klinik.....	9
1.2.2	Ätiologie und Pathophysiologie	11
1.2.3	Diagnostik	14
1.2.3.1	EKG	14
1.2.3.2	Labordiagnostik	15
1.2.3.3	Weitere diagnostische Möglichkeiten.....	16
1.2.4	Therapie	17
1.2.4.1	Medikamentöse Sofortmaßnahmen	17
1.2.4.2	Revaskularisation	18
	Fibrinolyse	18
	PCI.....	19
	Bypass-Operation	20
1.2.4.3	Assist-Devices	21
1.3	Leitlinien der European Society of Cardiology	22
2	Material und Methoden	26
2.1	Patientenkollektiv	26
2.2	Material	27
2.2.1	Erhebung des Datensatzes.....	27
2.2.2	Präoperative demographische und klinische Daten	27
2.2.3	Intraoperative Daten.....	28
2.2.4	Postoperative Daten	28
2.2.5	Langzeit-follow-up	29
2.3	Methoden	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Präoperative klinische und demographische Daten.....	31
3.1.1	Demographische Daten	31
3.1.2	Präoperative klinische Daten	32
3.1.2.1	Risikoprofil.....	32
3.1.2.2	Zustand der Koronararterien	35
3.1.2.3	Weitere kardiologisch assoziierte Diagnosen	40
3.1.2.4	Nicht-kardiologische internistische Vorerkrankungen	42

3.1.2.5	OP-Indikationen	43
3.1.2.6	Herzkatheter	45
3.1.2.7	Stents	48
3.1.2.8	Zeit bis zur Stentthrombose bzw. In-Stent-Restenose	50
3.1.2.9	Gerinnungshemmung.....	52
3.2	Perioperative Daten	55
3.2.1	Bypässe	55
3.2.2	Kreislaufunterstützung.....	61
3.2.3	OP-Komplikationen	63
3.2.4	Transfusion	65
3.3	Postoperative Daten	68
3.3.1	Beatmung und Intensivliegezeit.....	68
3.3.2	Veränderung von EKG und Laborwerten	70
3.3.3	Postoperative Gerinnungshemmung	74
3.4	Langzeit-Follow-up	77
3.4.1	Allgemeinzustand und Einstufung der Herzkrankheit	77
3.4.2	Pathologische kardiale Symptome.....	79
3.4.3	Ereignisse nach der Bypass-Operation.....	81
3.4.4	Aktuelle UKG-Auffälligkeiten	82
3.4.5	Langzeit-Thrombozytenaggregationshemmung	83
4	Diskussion.....	85
5	Zusammenfassung.....	92
6	Abkürzungsverzeichnis	95
7	Quellenverzeichnis	97
8	Danksagung.....	107
9	Anhang	108

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Untersuchung

Über drei Jahrzehnte nachdem der deutsche Kardiologe Andreas Grüntzig die erste koronare Ballondilatation am Menschen durchführte und über 40 Jahre seit den Anfängen der koronaren Bypassoperation scheint es eine Annäherung an die Antwort auf die alte Streitfrage zwischen Kardiologen und Herzchirurgen zu geben: Wann Bypass und wann Stent bei koronarer Herzerkrankung? Als „Meilenstein“ für Kardiologie und Herzchirurgie wird die SYNTAX-Studie gefeiert, die als bisher größte vergleichende Untersuchung dieser beiden Methoden zur Myokardrevaskularisation versucht, Antworten zu liefern [1]. Die enorme Aufmerksamkeit für diese Studie ist nicht verwunderlich, wenn man sich die Relevanz der Therapie koronarer Herzerkrankungen ansieht: Herz-Kreislauf-Krankheiten prägen als größte Gruppe von Todesursachen die Sterblichkeit insgesamt, allen voran die ischämische Herzkrankheit [2]. Im Jahr 2009 verstarben in der Bundesrepublik etwa 115 000 Menschen an einem akuten koronar-ischämischen Ereignis [3].

Diese Arbeit befasst sich explorativ mit einem Patientenkollektiv, das aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (ACS) als Notfall einer koronaren Bypassoperation unterzogen werden musste. Teilweise war bereits vor diesem Eingriff ein Koronarstent implantiert worden. Die Implantation von Koronarstents zieht bekannterweise in manchen Fällen In-Stent-Restenosen bzw. akute Stentthrombosen nach sich, die ebenso einem ACS zugrunde liegen können. Ob das Vorhandensein eines Koronarstents daraufhin auch einen Einfluss auf das OP-Ergebnis hat, soll im Folgenden untersucht werden.

Es werden drei Patientengruppen unterschieden: Patienten mit präoperativem Drug-Eluting Stent (DES), Patienten mit präoperativem Bare-Metal Stent (BMS) und Patienten ohne präoperativen Stent. Das Hauptaugenmerk der Untersuchung liegt auf den postoperativen Ergebnissen der Patienten. Desweiteren werden

1 Einleitung

Rahmenbedingungen wie Risikofaktoren oder Zustand der Koronararterien verglichen.

Zunächst soll ein Blick auf das akute Koronarsyndrom selbst sowie die Richtlinien für dessen Therapie geworfen werden.

1.2 Das akute Koronarsyndrom

Unter dem Begriff „akutes Koronarsyndrom“ werden üblicherweise die beiden Beschwerdebilder der instabilen Angina pectoris und des akuten Myokardinfarktes zusammengefasst, die nicht immer sicher voneinander abzugrenzen sind. So geht bei etwa der Hälfte der Infarktpatienten eine instabile Angina pectoris dem akuten Myokardinfarkt voraus. Außerdem wird der plötzliche Herztod zum ACS gezählt [4].

1.2.1 Klinik

Ebenso wie bei der stabilen Angina pectoris, die von der Canadian Cardiovascular Society (CCS) in vier Schweregrade eingeteilt wird (s. Tab. 1.1), ist beim akuten Koronarsyndrom der retrosternale Thoraxschmerz Leitsymptom, jedoch wesentlich stärker ausgeprägt, länger anhaltend und durch körperliche Ruhe oder die Gabe von Nitroglyzerid-Präparaten nicht zu beeinflussen. Der Schmerz strahlt typischerweise aus, bei vielen Patienten in den linken Arm, Rücken, Umbilikalregion und Hals bis zum Unterkiefer [4].

Tab. 1.1: Stadieneinteilung der stabilen Angina pectoris nach Canadian Cardiovascular Society (CCS) [5]

Stadium	Definition
CCS 0	keine Einschränkung der körperlichen Aktivität; Angina pectoris nur bei starken, schnellen oder anhaltenden Belastungen
CCS I	leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität; Angina pectoris beim Gehen oder Treppensteigen mit erhöhter Geschwindigkeit oder nach Mahlzeiten, Gehen von mehr als 100m oder Treppensteigen von mehr als einer Etage in normaler Geschwindigkeit Bergaufgehen, Kälte, emotionalem Streß
CCS II	deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität; Angina pectoris bei Gehen von weniger als 100 m oder nach Treppensteigen von einer Etage in normaler Geschwindigkeit
CCS III	Angina pectoris schon bei leichter körperlichen Belastung oder bereits in Ruhe
CCS IV	Angina pectoris bei jeder körperlichen Belastung oder bereits in Ruhe

Bei über 20% der Infarktpatienten bleibt die Schmerzsymptomatik jedoch aus, etwa aufgrund erniedrigter Schmerzwahrnehmung. Dies trifft vor allem bei Patienten mit Neuropathie bei Diabetes mellitus zu, einem der erwiesenen Risikofaktoren für kardiovaskulär bedingtes Sterben [6].

Neben Begleitsymptomen wie Schwächegefühl, Kaltschweißigkeit, Übelkeit und Erbrechen kann es je nach Infarktlokalisation zu Tachykardie und Hypertension als Zeichen sympathiko-adrenerger Überstimulation bei Vorderwandinfarkt bzw. vagaler Symptomatik wie Bradykardie und Hypotension bei Hinterwandinfarkt kommen.

Bei höhergradiger Ausprägung kann es zu Luftnot durch ein kardiogenes Lungenödem, Bewusstseinsverlust oder Arrhythmien bis hin zu Kammerflimmern mit plötzlichem Herztod kommen.

Selten treten periphere Embolien, die durch kardiale Thromben ausgelöst werden, auf [4, 7].

1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Körperliche Anstrengung, psychischer Stress oder erhöhte Thrombogenität des Blutes können das akute Koronarsyndrom kurzfristig auslösen. Die tiefere Ursache liegt bei der koronaren Herzkrankheit, die über 95% der akuten Myokardinfarkte bedingt. Seltener Ursachen für das akute Koronarsyndrom können beispielsweise eine Vaskulitis oder Koronaranomalien sein [8].

Begünstigt durch die in Tab 1.2 genannten Risikofaktoren wie dem bereits oben erwähnten Diabetes mellitus entsteht koronare Atherosklerose. Diese kann zu Querschnittsverminderung des Koronarlumens, zu Stenosen, Minderperfusion und Thrombenbildung führen. Die Definition der koronaren Herzkrankheit ist durch die klinische Manifestation der Koronarsklerose durch relative Ischämie gegeben [4].

Durch die Ruptur eines atherosklerotischen Plaques kann es zu umschriebener Thrombenbildung mit Gefäßverschluss kommen, woraufhin aufgrund der Myokardischämie die Symptome der instabilen Angina pectoris auftreten bzw. ein akuter Myokardinfarkt entsteht [4].

Tab.1.2: Risikofaktoren bei KHK [4, 9, 10]

Risikofaktor	
arterieller Hypertonus	> 130 / > 85 mmHg (syst./diast.)
Dyslipoproteinämie/ Hypercholesterinämie	LDL-Cholesterin > 130 mg/dl, HDL-Cholesterin < 35 mg/dl, LDL/HDL > 5, Triacylglyceride > 180 mg/dl
Diabetes mellitus	Therapieziel: HbA1c < 6,5 %
Rauchen	Risiko steigt mit Anzahl der Zigaretten/d und der Jahre, in denen geraucht wurde
genetische Prädisposition	Entspricht positiver Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. MI, Schlaganfall)
Alter/Geschlecht	m: >45 J, w: >55 J
Lipoprotein (a)	> 300 mg/dl; Gegenstand aktueller Forschung
Adipositas/körperliche Inaktivität	Als einziger RF nur gering erhöhtes Risiko
andere	z. B. Einnahme östrogenhaltiger Ovulationshemmer Hyperhomocysteinämie, Thrombophilie, Hyperfibrinogenämie,

Tab. 1.3: Gradeinteilung von Koronarstenosen nach Querschnittsverminderung im betroffenen Gefäß [10]

Grad	Querschnittsverminderung
I	25-49%
II	50-74%
III	75-99%
IV	Komplettverschluss

Abhängig davon, welches Gefäß vom akuten Verschluss betroffen ist, auf welcher Höhe und ob aufgrund chronischen Verlaufs der koronaren Herzkrankheit Kollateralen bestehen, variieren die Lokalisation (s. Tab 1.4) und die Ausdehnung von Myokardinfarkten. Die Mehrzahl betrifft dabei den linken Ventrikel. Meist umfasst der Infarkt die komplette Wanddicke, ein solcher transmuraler Infarkt ist im Elektrokardiogramm (EKG) durch ST-Streckenhebungen zu sehen, Infarkte ohne ST-Streckenhebung betreffen üblicherweise lediglich subendokardial gelegene Innenschichten [4].

In der frühen Ischämiephase des Myokardinfarktes stellen sich als die beiden Hauptprobleme die verminderte myokardiale Kontraktionskraft sowie die Gefahr der Entstehung von Kammerflimmern dar. Zunächst kommt es aufgrund des hypoxischen Zustandes der Myozyten zu Energiedefizit und einer Ansammlung anaerober Abbauprodukte, die wiederum Elektrolytstörungen und Änderungen des Membranpotentials provozieren. Dadurch entstehen die EKG-typischen Veränderungen (s. Tab 1.4) und eventuell lebensbedrohliche Erscheinungen wie ventrikuläre Ektopien oder Kammerflimmern.

Wenige Stunden nach Beginn des Infarktgeschehens kommt es zur Ruptur des Sarkolemms, welches aufgrund eines Ausfalls der Na-K-ATPase ödematös ist. Hierbei freigesetzte Enzyme und freie Radikale schädigen zellulären Strukturen und bedingen die ab einem Infarktalter von ca. 4 Stunden sichtbare Gewebsnekrose. Ähnliche Mechanismen können sich auch nach therapeutischer Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes abspielen und somit das geschädigte Gebiet erweitern bzw. oben genannte Gefahren wie Arrhythmien auslösen. Dies wird als Reperfusionstrauma bezeichnet.

Bereits 12 bis 24 Stunden nach Infarktbeginn beginnt die körpereigene Reparatur der irreversibel geschädigten Myokardanteile und nach Tagen bis Wochen entstehen narbige Areale. Im ungünstigsten Fall kommt es dabei im Zuge des „Remodelings“ zu Dilatation und verminderter Wanddicke des gesamten linken Ventrikels, was im Verlauf zu funktionellen Einschränkungen bis hin zur linksventrikulären Herzinsuffizienz führen kann. Das Ausmaß der Herzinsuffizienz korreliert eng mit der Letalität des Myokardinfarktes.

Eine weitere Frühkomplikation des akuten Infarktes ist der kardiogene Schock (HF > 100/min, syst. RR < 80 mmHg) [4, 7, 8].

1.2.3 Diagnostik

Die Diagnostik des akuten Myokardinfarktes stützt sich auf die drei folgenden Säulen: Beschwerdebild des Patienten, infarkttypische EKG-Veränderungen und Labordiagnostik.

Die Beschwerden von Infarktpatienten mit dem Leitsymptom Thoraxschmerz wurden oben bereits beschrieben. Bei der körperlichen Untersuchung fällt häufig ein unruhiger, kaltschweißiger Patient auf, bis auf eventuelle Herzgeräusche sind die Untersuchungsbefunde jedoch meist unauffällig [4].

1.2.3.1 EKG

Um bei dem beschriebenen Symptomkomplex die Arbeitsdiagnose „akutes Koronarsyndrom“ weiter differenzieren zu können, muss eine EKG-Untersuchung durchgeführt werden. Bei etwa 15% der Patienten ist der initial erhobene EKG-Befund zwar unauffällig, in den meisten Fällen lassen die typischen EKG-Veränderungen aber auf Vorhandensein, Ausdehnung, Lokalisation (s. Tab 1.4) und eventuell Alter eines Myokardinfarktes schließen.

Sind alle Wandschichten des Herzens von der Ischämie betroffen (transmuraler Infarkt), kommen lehrbuchmäßig fünf Stadien zustande:

Im Initialstadium ist ein deutlich überhöhtes T, das sogenannte Erstickungs-T, zu sehen. Dies ist bei Erreichen der Klinik meist nicht mehr nachweisbar. Dort befindet sich der Patient häufig bereits in Stadium I, in dem die ST-Strecke erhöht über der isoelektrischen Linie aus dem absteigenden QRS-Schenkel abgeht. Daher die Bezeichnung ST-Hebungs-Infarkt (ST-segment elevation infarction, STEMI). Eventuell zeigen sich in den gegenüberliegenden Ableitungen spiegelbildlich ST-Senkungen. Danach kommt es im Zwischenstadium zum Auftreten negativer T-Wellen, pathologisch tiefer Q-Zacken und eventuell zu Verlust der R-Zacke, bei immer noch erhöhter ST-Strecke. Die ST-Hebung bildet sich in Stadium II zurück,

das T wird tiefer, pathologische Q-Zacken persistieren und es können wieder kleine R-Zacken auftreten. In Stadium III, dem Endstadium, sind ST-Hebung und negatives T nicht mehr nachweisbar, die R-Zacke gewinnt wieder an Höhe. Allein das pathologisch tiefe Q bleibt.

Im Gegensatz dazu kommt es beim nicht-transmuralem Infarkt lediglich zu Veränderungen von ST-Strecke und T-Welle, Q- und R-Zacke sind nicht betroffen. Es bilden sich negative T-Wellen aus und die ST-Strecke geht hier nicht erhöht (NSTEMI), sondern unterhalb der isoelektrischen Linie aus dem QRS-Schenkel ab [4, 7, 8].

Tab. 1.4: Korrelation von Infarktlokalisierung, EKG-Veränderung und Infarktgefäß [4]

Lokalisation	Ableitung mit ST-Hebung/Q	Infarktgefäß
anterolateral	V ₅ -V ₆ (I, aVL)	RIVA/R. diagonalis
anteroapikal	V ₃ -V ₄ (I)	RIVA (distal)
anteroseptal	V ₁ -V ₃	RIVA (septale Äste)
ausgedehnt anterior	I, aVL, V ₁ -V ₅	RIVA (proximal)
lateral	aVL, V ₆ -V ₈	RCX (R. marginalis)
inferolateral	II, III, aVF, V ₅ -V ₆	RCX (R. marginalis)
posterior	ST-Senkungen in V ₂ -V ₃ , R/S > 1 in V ₁	RCX (distal)
inferior	II, III, aVF	RCA (seltener RCX/RIVA)
rechtsventrikulär	V ₁ -V ₂ , V _{3R} -V _{5R}	RCA (proximal)

1.2.3.2 Labordiagnostik

Besteht die Kombination aus den klassischen Symptomen und den beschriebenen EKG-Veränderungen, gilt die Diagnose Myokardinfarkt als gesichert. Bei

unauffälligem EKG steht vorerst die Diagnose instabile Angina pectoris im Raum, diese gilt es noch durch nicht-pathologische Laborwerte zu sichern.

Die typischerweise beim Myokardinfarkt erhöhten Enzyme sind Troponin, Kreatin-Kinase, Myoglobin und LDH.

Am schnellsten, etwa zwei Stunden nach Infarktbeginn, sind die Isoenzyme Troponin T und I nachweisbar. Sie besitzen sowohl eine hohe Spezifität wie auch Sensitivität (> 95%) und können im Labor quantitativ sowie qualitativ mittels Bedside-Teststreifen ermittelt werden. Troponin bleibt bis drei Wochen nach Infarktgeschehen nachweisbar.

Ein guter Marker für das Ausmaß des myokardialen Schadens ist die Isoform der Kreatin-Kinase (CK) CK-MB. Messbar sind ab vier bis acht Stunden nach Infarktbeginn erhöhte Werte der Gesamt-CK, ein unspezifischer Marker für Muskelschäden, und das CK-MB, ein spezifisches Enzym des Herzmuskels.

Ein weiterer nicht-herzspezifischer Marker, der bei einem Myokardinfarkt ansteigt, ist das Myoglobin. Es spielt gegenüber den vorgenannten Markern eine untergeordnete Rolle in der Akutdiagnostik, ebenso wie die Lactatdehydrogenase (LDH). LDH und ihr Isoenzym HBDH im Herzmuskelgewebe sind bei Myokardinfarkt erhöht und dienen bei Erreichen des Maximalwertes erst nach über zwei Tagen eher dem Spätnachweis des Infarkts [4, 7, 8].

1.2.3.3 Weitere diagnostische Möglichkeiten

Als weiterführende diagnostische Maßnahmen lassen sich durch Echokardiographie Ausmaße eines Myokardinfarktes wie Wandbewegungsstörungen, verminderte Auswurfraction oder Beschädigung von Klappen feststellen. Ob transösophageal oder –thorakal, es handelt sich hierbei um eine schnelle und risikoarme Untersuchung, durch die sich funktionelle Auswirkungen eines Infarktes auch am Krankenbett einschätzen lassen.

Die Auswurfleistung des Herzens kann auch durch die Herzkatheteruntersuchung bestimmt werden, wobei das Augenmerk bei der Herzkatheterdiagnostik ansonsten eher auf anatomischen als auf funktionellen Pathologien der Koronararterien liegt. Stenosen und Kompletverschluss in Koronararterien oder

auch reaktiv entstandene Kollateralen können erkannt werden, sodass idealerweise in Verbindung mit der Kenntnis der Relevanz einzelner Stenosen therapeutische Sofortmaßnahmen während der Herzkatheteruntersuchung vorgenommen werden können. Richtlinien zur Entscheidung zum Eingriff sowie dessen Zeitpunkt sollen weiter unten genauer beschrieben werden [4].

1.2.4 Therapie

1.2.4.1 Medikamentöse Sofortmaßnahmen

Um Schäden durch einen entstandenen Myokardinfarkt möglichst einzugrenzen, sollten so schnell wie möglich, auch präklinisch, erste Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Nach erfolgter Klinikeinweisung und bestätigtem Myokardinfarkt können dann weitere Maßnahmen und eventuell Rekanalisation erfolgen.

Neben Bettruhe und Sauerstoffgabe über die Nasensonde, mindert eine ausreichende Analgosedierung durch Opiatgabe Schmerzen, dadurch indirekt den Sauerstoffverbrauch des Herzens, Stress und die häufig angegebenen „Todesangst“ des Patienten.

Nitroglyzerin, sublingual oder intravenös verabreicht, senkt durch gefäßerweiternde Wirkung Nachlast und steigert die Koronarperfusion sowie die Perfusion von Kollateralen, die Randgebiete des Infarktes dadurch besser versorgen können.

Letalitätssenkend wirkt sich die Gabe von β -Blockern aus, die auch im akuten Stadium den Sauerstoffbedarf senken und den Herzrhythmus stabilisieren, ebenso die Gabe der Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel, einzeln oder gemeinsam, die ein weiteres Wachstum des Thrombus verhindern können. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung des Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagoisten Tirofiban verbessert die Prognose beim nicht-transmuralem Infarkt.

Begleitend zu Thrombozytenaggregationshemmung mit beispielsweise ASS oder begleitend zu fibrinolytischer Therapie, verhindert Heparin auch eine Vergrößerung des Thrombus im Koronargefäß [4, 11, 12, 13].

1.2.4.2 Revaskularisation

Um möglichst viel Gewebe vor dem Untergang zu retten, sollte so schnell wie möglich nach Symptombeginn eine Möglichkeit zur Revaskularisation gefunden werden. Vor der weiten Verbreitung von Herzkatheterlaboren war hierfür die Lysetherapie eine Möglichkeit, heute wird sie vor allem bei längeren Anfahrtswegen bis zum nächsten kardiologischen Zentrum angewendet. Die Therapie der Wahl ist heutzutage die Akut-Revaskularisation durch perkutane koronare Intervention (PCI), doch auch die notfallmäßige Bypassoperation kann, besonders bei Versagen der PCI, indiziert sein.

Fibrinolyse

Die Fibrinolyse wird mit Wirkstoffen wie Streptokinase oder Alteplase durchgeführt. Die heute eher in den Hintergrund gerückte Therapie kann, idealerweise eine bis drei Stunden nach Symptombeginn begonnen, durchaus die Früh- und Langzeitmortalität des akuten Myokardinfarktes um über 50 % senken [14], jedoch lediglich beim transmuralen Infarkt. Beim NSTEMI ist diese Therapie aufgrund des fehlenden Überlebensvorteils nicht indiziert. Der Therapieerfolg lässt sich indirekt über Rückgang der Symptome und Anstieg der infarkttypischen Enzyme, durch eine verbesserte Durchblutung des infarzierten Gewebes, erkennen.

Gefürchtete Komplikation der Fibrinolyse ist die intrazerebrale Blutung, die bei bis zu 1% der behandelten Patienten auftreten kann. Da Blutungen die Hauptkomplikationen darstellen, sind beispielsweise Gastrointestinale Ulzera oder kürzlich vorangegangene Operationen absolute Kontraindikationen für die Fibrinolyse [4].

PCI

Wie die Fibrinolysetherapie, bringt die Akut-PCI nur bei Patienten mit transmuralem Infarkt einen signifikanten Überlebensvorteil, auch hier ist die begleitende Antikoagulation für den Erfolg ausschlaggebend [15].

Die PCI wird über die Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Diese Untersuchung ist die diagnostische Voraussetzung für eine interventionelle Therapie oder eine Bypass-Operation. In Seldinger-Technik können die Koronararterien von einer peripheren Arterie aus, meist der A. femoralis, mithilfe von Kontrastmittel untersucht werden. Hierbei lassen sich anatomische Veränderungen wie Stenosen feststellen und deren Ausprägungsgrad beurteilen. Weitere Pathologien wie Klappenvitien und reduzierte Auswurfleistung können ebenfalls erkannt werden.

Sind nun signifikante Stenosen in Kombination mit den typischen Symptomen des ACS vorhanden, gibt es folgende Möglichkeiten zur Intervention: Zunächst wird üblicherweise der Versuch unternommen, die stenosierte Stelle mit einem Ballonkatheter aufzudilatieren. Dies kann eine Rekanalisation des Gefäßes erzielen, dabei wird es entweder belassen oder es folgt eine Stentimplantation, zur erhofften dauerhaften Offenheit des Gefäßes. Dabei wird meist zwischen einem unbeschichteten, dem Bare-Metal Stent (BMS), und einem medikamentenbeschichteten, dem Drug-Eluting Stent (DES), gewählt. Während der BMS lediglich aus Metall, etwa einer Cobalt-Chrom-Legierung, besteht, ist der DES zusätzlich mit einem antiproliferativen Medikament beschichtet. Die beiden meistverwendeten Produkte im Zeitraum dieser Studie werden mit dem Zytostatikum Paclitaxel („Taxus“-Stent) bzw. dem Immunsuppressivum Sirolimus („Cypher“-Stent) beschichtet. Damit soll einer Restenose entgegengewirkt werden, der Hauptproblematik bei der BMS-Implantation, die in bis zu 30% der Fälle durch reaktive Intimahyperplasie entstehen kann [16, 17, 18]. Die Schwierigkeit im Einsatz von DES liegt unter anderem in der Notwendigkeit der Langzeit-Gabe von Clopidogrel zusätzlich zur üblichen Sekundärprophylaxe durch ASS. Das liegt daran, dass die freigesetzten Medikamente durch ihre antiproliferative Wirkung eben nicht nur die Intimahyperplasie verhindern, sondern auch eine gewünschte Endothelialisierung der Stentstreben verzögern, wodurch diese über einen

verlängerten Zeitraum einen thrombogenen Fremdkörper im Gefäß darstellen [19].

Typische Komplikationen der PTCA sind frustrane Dilatations- bzw. Stentimplantationsversuche, Dissektionen von Koronararterien und Verschluss derselben, bis hin zu hämodynamischer Instabilität auch vorher stabiler Patienten oder neuer ST-Hebungen. Dies kann eine kardiochirurgische Notoperation erforderlich machen [7].

Bypass-Operation

Die Bypass-Operation, im Idealfall ein elektiver Eingriff, kann in Akutsituationen wie einem Myokardinfarkt als Notfalleingriff oder ultima ratio erforderlich werden, wenn etwa durch eine Intervention per Herzkatheter keine hämodynamische Stabilisierung möglich ist.

Unter Einsatz extrakorporaler Zirkulation (EKZ) durch die Herzlungenmaschine oder seltener am schlagenden Herzen wird hierbei der Versuch unternommen, die relevanten Stenosen durch Anastomose eines Ersatzgefäßes an eine Stelle distal der Stenose zu umgehen.

Die Wahl des Transplantates ist abhängig von der betroffenen Koronararterie und der Qualität der peripheren Gefäße. Der R. interventricularis anterior (RIVA) wird häufig direkt an die linke freipräparierte A. thoracica interna (left internal mammarian arteria, LIMA) angeschlossen. Die Stenosen anderer Koronararterien werden meist durch einen Anschluss eines Teiles der V. saphena magna aus dem Ober- oder Unterschenkel von der Aorta ascendens an die Koronararterie umgangen. Seltener werden die rechte A. thoracica interna (RIMA), Teile einer A. radialis oder Spenderven verwendet.

Während der EKZ ist die Gabe von Heparin unumgänglich, bei Beendigung der EKZ muss dieses durch Protamin antagonisiert werden.

Als Komplikationen können bei der Bypass-Operation Blutungen, Insuffizienz oder Verschluss von Bypässen, Low-Output-Syndrom und Probleme beim weaning von der EKZ auftreten. Eine weitere gefürchtete Komplikation, besonders beim instabilen Notfallpatienten, sind neue Infarkte während der Operation.

Im Gegensatz zur PTCA mit oder ohne Stenteinlage, ist die Blutversorgung distal der Stenose vor neuen proximalen Stenosen gesichert [4, 7].

1.2.4.3 Assist-Devices

Ist die Hämodynamik des Patienten zu instabil, kann bereits vor oder während der Operation die Unterstützung der Herzfunktion durch Assist-Devices benötigt werden. Mithilfe einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) wird durch Gegenpulsation während der Diastole die Perfusion im Gehirn und in den Koronararterien gesteigert, damit die myokardiale Sauerstoffversorgung erhöht, und während der Systole die linksventrikuläre Nachlast gesenkt, wodurch sich der kardiale Auswurf verbessert und der myokardiale Sauerstoffverbrauch verringert. Mit einem Gerät zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) wird eine unzureichende körpereigene Oxygenierung des Blutes ersetzt, ähnlich dem Prinzip der Herz-Lungen-Maschine [20].

1.3 Leitlinien der European Society of Cardiology

Die European Society of Cardiology (ESC) gab im Jahr 2010, unter anderem von der Syntax-Studie beeinflusst, die aktuellen Leitlinien zur Behandlung der koronaren Herzerkrankung und des ACS heraus. Dabei werden, als im klinischen Alltag häufig diskutierte Punkte, Empfehlungen zum Zeitpunkt und Art der Therapie gegeben [21].

Grundsätzlich erklärt die ESC eine Revaskularisation dann für gerechtfertigt, wenn trotz optimaler medikamentöser Therapie einschränkende pectoranginöse Beschwerden persistieren und/oder, auch bei asymptomatischen Patienten, aufgrund der anatomischen Lage einer Stenose oder eines bewiesenen, signifikant ischämischen Areals, eine ungünstige Prognose besteht.

Eine spezielle Empfehlung darüber abzugeben, welche Art der Revaskularisation für welche klinische Situation am geeignetsten ist, hält die ESC aufgrund der großen Vielfalt der klinischen und anatomischen Variationen für nicht machbar. Tabelle 1.5 stellt eine Richtlinie für die jeweilig indizierte Versorgung der verschiedenen Ausprägungsformen und Lokalisationen bei stabiler Angina pectoris dar. Die ESC weist jedoch ausdrücklich darauf hin, dass diese Empfehlungen mit der individuellen klinischen Situation und den Wünschen des Patienten abgeglichen werden müssen. Da keine der zugrundeliegenden Studien die outcomes nach Revaskularisation zwischen Bypass und PCI bei NSTEMI-Patienten vergleicht, wird hier empfohlen, nach Ablauf einer ACS-Episode auf die Empfehlungen bei stabiler Angina pectoris zurückzugreifen (Tab. 1.5). In der Notsituation bei STEMI kann eine Bypassoperation zusätzlich zur primären PCI notwendig werden, wenn letztere nicht erfolgreich war oder aufgrund der anatomischen Lage nicht als Therapie geeignet ist.

Der empfohlene Zeitpunkt hängt hauptsächlich vom Allgemeinzustand des Patienten und der Relevanz der Koronarstenose ab. Beispielsweise können oder sollen hämodynamisch stabile Patienten, Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz im Intervall behandelt werden, während hämodynamisch instabile oder Patienten mit signifikanten Stenosen und STEMI einer „ad hoc“-PCI zugeführt werden sollten (s. Tab 1.6).

Tab. 1.5: ESC-Leitlinie: Empfehlungsklasse/Evidenzlevel für die Versorgung mit Bypass bzw. PCI stenosierter Gefäße bei stabilen Patienten mit für beide Arten geeigneten Gefäßen und geringem OP-Risiko [21]; SYNTAX score: angiographische Graduierung der Komplexität einer KHK; höherer Score entspricht höherer Komplexität, s. [22]

Grad der KHK	CABG bevorzugt	PCI bevorzugt
1-/2-KHK ohne prox. RIVA	IIb C	I C
1-/2-KHK mit prox. RIVA	I A	IIa B
3-KHK mit einfachen Läsionen, komplette Revaskularisation möglich mit PCI, SYNTAX score ≤ 22	I A	IIa B
3-KHK mit komplexen Läsionen, komplette Revaskularisation mit PCI nicht möglich, SYNTAX score > 22	I A	III A
Linker HAST (isoliert/1-KHK, Ostium/Stiel)	I A	IIa B
Linker HAST (isoliert/1-KHK, distale Bifurkation)	I A	IIb B
Linker HAST + 2-/3-KHK, SYNTAX score ≤ 32	I A	IIb B
Linker HAST + 2-/3-KHK, SYNTAX score ≥ 33	I A	III B

Tab. 1.6: Mögliche Indikationen für „ad hoc“-PCI vs. Revaskularisation im Intervall [21]

Ad-hoc-PCI
hämodynamische Instabilität/kardiogener Schock
signifikante Läsion bei STEMI/NSTEMI
stabile Läsion bei niedrig-Risiko Patienten mit 1-/2-KHK (ohne prox. RIVA-Stenose) an günstiger Stelle (RCA, nicht-ostiale RCX, mittlerer/distaler RIVA)
nicht-rekurrente Restenose
Revaskularisation im Intervall
Läsion an Hoch-Risiko Stelle (z.B. ostiale/prox. RIVA)
chronische Herzinsuffizienz
Nierenversagen
stabile Patienten mit RIVA-Beteiligung bei Mehrgefäßerkrankung
jegliche klinische/angiographische Evidenz für erhöhtes Eingriffsrisiko bei „ad hoc“-PCI

Jedoch gibt es keine Evidenz dafür, dass eine Verzögerung der Koronarangiographie, unter optimaler medikamentöser Therapie, einen Vorteil gegenüber sofortiger Intervention im Falle eines NSTEMI hätte [23]. Nach eingehender Exploration des individuellen Risikos, bezüglich des Langzeit-outcomes nach ACS, sollte Hoch-Risiko-Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn [24], Patienten mit geringerem Risiko idealerweise innerhalb der ersten 72 Stunden ab stationärer Aufnahme, eine Herzkatheterintervention zukommen.

Patienten mit STEMI, die innerhalb der ersten zwei Stunden nach Symptombeginn keiner primären PCI zugeführt werden können, etwa in Ermangelung eines

nahegelegenen kardiologischen Zentrums, sollten zunächst eine fibrinolytische Therapie erhalten und dann im oben genannten Zeitrahmen für Hoch-Risiko-Patienten in ein „high-volume“-Zentrum (> 400 elektive PCI und mindestens 11 Eingriffe zur Behandlung eines STEMI pro Jahr [25]) zur PCI verlegt werden [14, 26-28].

Im Gegensatz dazu ist der Erfolg der koronaren Bypassoperation nach NSTEMI am vielversprechendsten nach einigen Tagen unter medikamentöser Stabilisierung. Die Zeit, die ab Beginn eines STEMI bis zur notfallmäßigen Bypassoperation vergehen darf, wird kontrovers diskutiert, da eine umgekehrte Proportionalität zwischen Mortalität und Zeitraum bis zum Eingriff zu bestehen scheint. Als Kompromiss empfiehlt die ESC den sofortigen Eingriff, in den ersten drei bis vier Stunden, wenn dadurch die Möglichkeit besteht, ein sehr großes Myokardareal vor drohender Nekrose zu retten, und eine Wartezeit von drei bis sieben Tagen, wenn keine akute hämodynamische Verschlechterung oder persistierender Schmerz bestehen [29].

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden die Daten von 217 Patientenausgewertet, die in den Jahren 2005 bis 2007 in der Herzchirurgischen Klinik der LMU einer Bypass-Operation unterzogen wurden. Die Aufteilung erfolgte in folgende drei Gruppen: Patienten, die präoperativ bereits unbeschichtete (Gruppe 1a, n=34) oder beschichtete (Gruppe 1b, n=23) Koronarstents im Rahmen einer PCI implantiert bekommen hatten und Patienten, bei denen gar kein Stent vor dieser Operation implantiert worden war (Gruppe 2, Kontrollgruppe, n=160). Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Herzklappe in derselben Sitzung rekonstruiert oder ersetzt wurde.

2.2 Material

2.2.1 Erhebung des Datensatzes

In der Absicht, möglichst viele dazugehörige Aspekte zu beachten, wurden sowohl demographische wie auch prä-, intra- und postoperative Daten untersucht und diese zwischen den Gruppen verglichen.

Die verschiedenen Parameter wurden mithilfe der Patientenakten, insbesondere der darin befindlichen Anamnesebögen, Entlassungsbriefe und Dokumentationen von Untersuchungen wie Herzkatheter, erhoben. Außerdem ergänzen Informationen aus Laborbefunden des Instituts für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern und dem Programm zur Erfassung spezifischer herzchirurgisch relevanter Daten, „Kardiosoft“, den Datensatz.

2.2.2 Präoperative demographische und klinische Daten

Neben grundsätzlichen demographischen Daten wie Patientenzahl, Alter bei OP und Geschlecht, wurde auch auf das präoperative kardiovaskuläre Risikoprofil und Vorerkrankungen eingegangen. Als Risikofaktoren wurden Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Hyperlipidämie, Adipositas, andere Gefäßstenosen, wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK) oder Carotisstenosen, Hyperurikämie und eine positive Familienanamnese erfasst. Außerdem gibt der Datensatz Aufschluss über präoperativ vorliegende Herzinsuffizienz, Herzklappeninsuffizienz und -stenose als kardiologische Erkrankungen, sowie nicht-kardiologische internistische Komorbiditäten, wie COPD oder Niereninsuffizienz. Hierfür wurden, falls in den Patientenakten vorhanden, beispielsweise Doppler-Sonographie-, Lungenfunktions- oder Echokardiographiebefunde berücksichtigt.

Als direkt mit dem Eingriff im Zusammenhang stehend, wird neben der unmittelbaren Aufnahmediagnose sowohl der Schweregrad der Koronarstenosen

als auch die Anzahl der betroffenen Gefäße und die präoperative dauerhafte bzw. kurzfristige gerinnungshemmende Medikation angegeben.

Speziell auf die beiden Stent-Gruppen eingehend, sind die Anzahl und die Bezeichnung der Koronararterien, in die ein Stent implantiert wurde, aufgelistet. Falls ein Stentverschluss vorlag, findet sich auch dies mit der Dauer von der Implantation bis zum Verschluss im Datensatz wieder, ebenso eventuelle Komplikationen während der Herzkatheteruntersuchung, die für die präoperativen Herzkatheteruntersuchungen aller Gruppen untersucht wurden.

2.2.3 Intraoperative Daten

Hier werden die Parameter untersucht, die sich im Rahmen der Operation selbst ergeben haben. Angefangen bei der Anzahl der gelegten Bypässe und deren Implantationsort, über die Art der verwendeten Grafts bis hin zu Komplikationen, die während des Eingriffs oder im unmittelbaren, kurzfristigen Verlauf entstanden sind. Vor allem bei Letzteren sollen etwaige Unterschiede in den Gruppen aufgedeckt werden, um beurteilen zu können, ob und wie sich der präoperative Status auf die Operation auswirkt. Desweiteren soll über die Angabe der Transfusionsmenge, in diesem Fall Fresh Frozen Plasma, Thrombozyten-, Erythrozytenkonzentrate und die perioperative Blutungsmenge dargestellt werden. In einigen Fällen brauchten die Patienten IABP, ECMO oder beides als Kreislaufunterstützung am Ende der OP, was auch unter diesem Punkt untersucht wird.

2.2.4 Postoperative Daten

Als postoperative Daten wurden die Beatmungsdauer und die Liegezeit auf der Intensivstation in Tagen ausgewertet. Hinzu kommt die Veränderung des EKG-Befundes, sowie der Laborwerte Creatin-Kinase (CK gesamt und als Isoenzym CK-MB) und Troponin, im Vergleich zu den präoperativen Befunden. Die Änderung des EKG-Befundes beschreibt hinsichtlich Erregungsrückbildungsstörungen eine

Verbesserung oder Verschlechterung prä- zu postoperativ, bzw. gar keine Änderung.

Nachdem sich die gerinnungshemmende Therapie häufig nach dem Eingriff geändert hat, wird die neue Therapie hier ebenfalls aufgelistet.

2.2.5 Langzeit-follow-up

In dem Versuch, die Outcomes zwischen den Gruppen möglichst objektiv beurteilen zu können, wurden die Hausärzte aller Patienten telefonisch und schriftlich zum aktuellen Gesundheitszustand, das bedeutet 3 bis 5 Jahre nach dem Eingriff, befragt. Trotz der relativ geringen Resonanz sollen die Ergebnisse hier dargestellt werden.

Befragt wurde zum Allgemeinzustand, der aktuellen NYHA-Einstufung, Häufigkeit und Stärke von Angina-pectoris-Beschwerden, Auftreten von Dyspnoe, Schwindel, Synkopen, Beinödeme, Stauungsleber, Rhythmusstörungen, neu aufgetretenem Myokardinfarkt oder anderen schweren Ereignissen, sowie Tod. Das Hauptaugenmerk liegt darauf, durch die genannten Symptome auf eine Progredienz oder Besserung der Herzerkrankung schließen zu können. Außerdem wurde um die zumindest kurze Beschreibung oder komplette Übermittlung von, falls vorhanden, neuen Herzkatheter-, Echokardiographiebefunden, inklusive aktuellster EF (ejection fraction), und OP-Berichten gebeten. Auch wurde nach der aktuellen Thrombozytenaggregationshemmung gefragt, mit besonderer Erwähnung von Clopidogrel, um zu untersuchen, wie häufig es tatsächlich im Langzeit-Verlauf verschrieben werden musste.

2.3 Methoden

Statistische Auswertung und verwendete Programme

Die Daten wurden mithilfe von Microsoft® Office Excel 2007 aufgenommen und ausgewertet. Dadurch können Werte als Mittelwert mit Standardabweichung und prozentualen Anteil sowie Häufigkeiten angegeben werden. Desweiteren wurde mit SPSS® für Windows (Version 18.0, SPSS inc., Chicago; IL, USA) gearbeitet. Damit konnte der p-Wert bei qualitativen Daten mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw., wenn die erforderlichen Bedingungen hierfür nicht erfüllt waren, dem Exakten Test nach Fisher berechnet werden. Da die hier vorliegenden getesteten quantitativen Daten ausschließlich nicht-normalverteilt sind, wurde der entsprechende p-Wert mit dem Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Ziel war es, statistisch signifikante Unterschiede in den Werten zwischen den drei Gruppen herauszufinden.

Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant erachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative klinische und demographische Daten

3.1.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden die Daten von 217 Patienten untersucht, wovon 23, davon 30% Frauen, in die Gruppe mit den präoperativ implantierten Drug-Eluting Stents, 34, davon 24% Frauen, in die Gruppe mit den Bare-Metal Stents und 160 mit 27% Frauen in die Gruppe ohne Stent fallen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs betrug bei den DES-Patienten 64,9 Jahre, mit einer Standardabweichung von $\pm 9,2$ Jahren, wobei der jüngste Patient 42 und der Älteste 79 Jahre alt war. In der BMS-Gruppe befand sich das Alter zwischen 50 und 79 Jahren, mit einem Durchschnitt von $65,7 \pm 7,6$ Jahren und in der Kontrollgruppe breiter gestreut von 30 bis 92, mit einem Durchschnitt von $67,5 \pm 10,1$ Jahren.

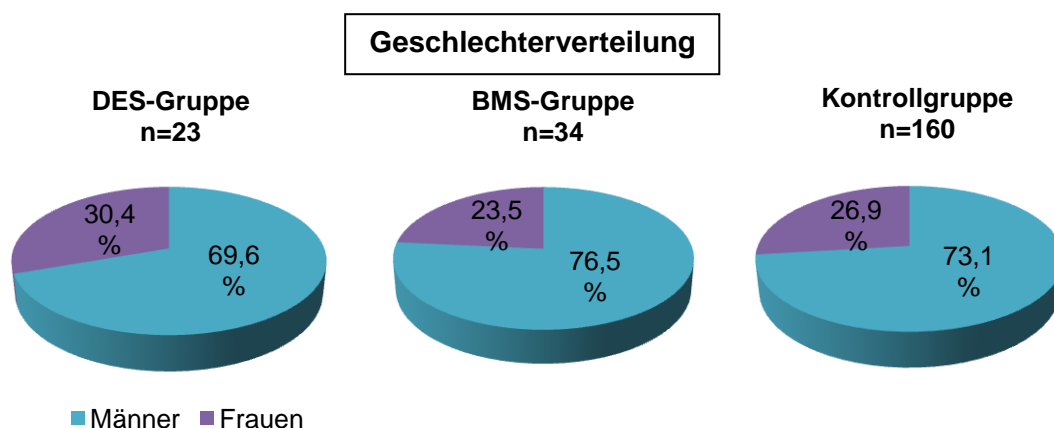


Abb. 3.1: Anteil der weiblichen und männlichen Patienten in den Gruppen

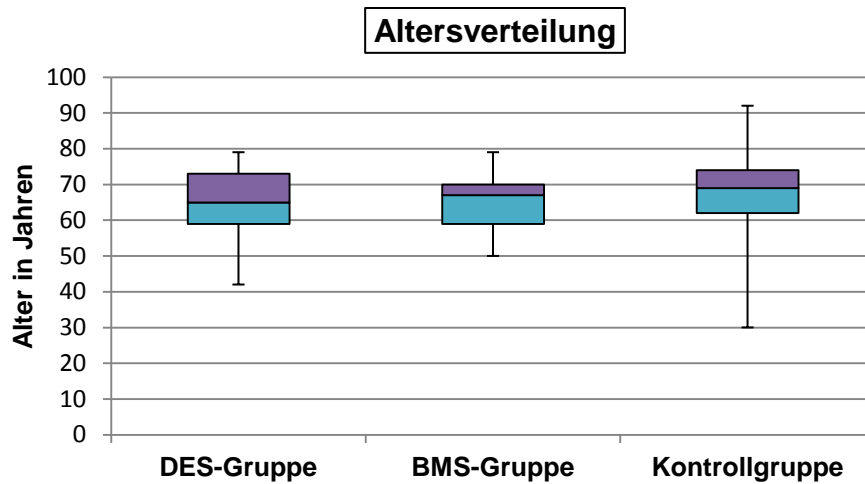


Abb. 3.2: Altersverteilung in den Gruppen (Boxplot zeigt Minimum, Maximum, Median, oberes und unteres Quartil)

3.1.2 Präoperative klinische Daten

3.1.2.1 Risikoprofil

Bei der Untersuchung der präoperativen klinischen Daten wurde besonders auf kardiovaskuläre Vorerkrankungen und auf Risikoprofile geachtet, die eine koronare Herzerkrankung nachgewiesen begünstigen.

Als Risikofaktoren kamen in den vorliegenden Daten am meisten die üblichen häufig mit der koronaren Herzkrankheit assoziierten Leiden vor, beispielsweise Hypertonie, Hyperlipidämie oder Diabetes.

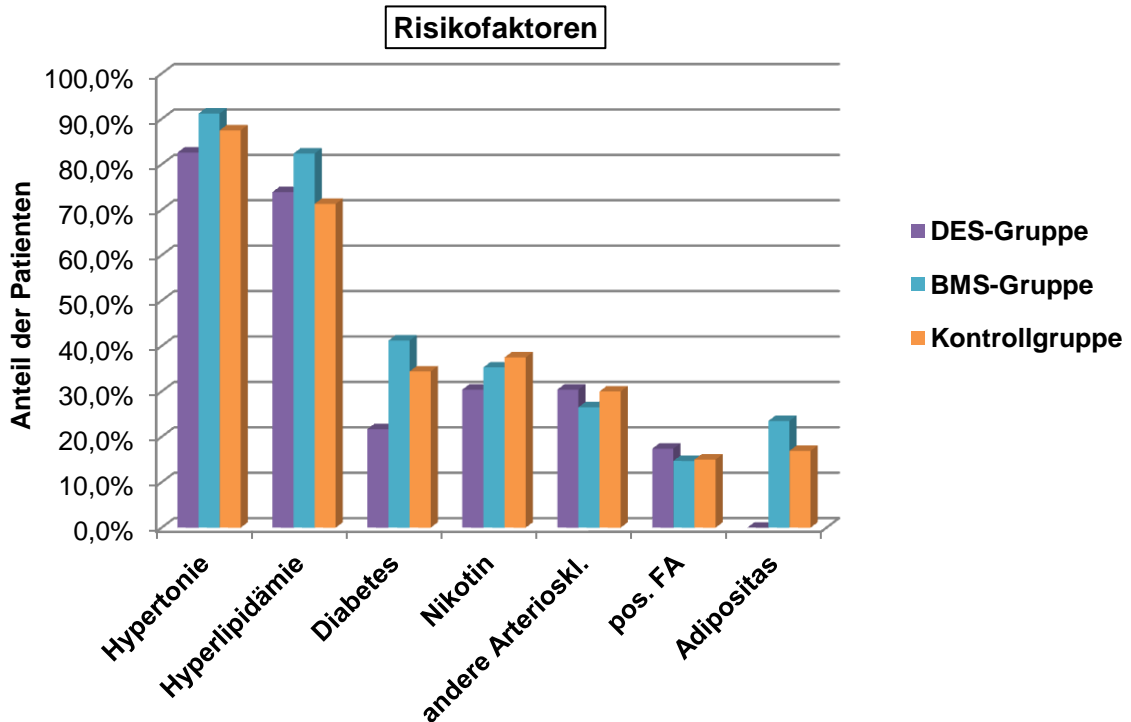


Abb. 3.3: Anteil der Patienten mit ausgewählten Risikofaktoren

Der am häufigsten beobachtete Faktor war die behandlungsbedürftige Hypertonie. Diese fand sich bei den Patienten mit den Drug-Eluting Stents in 82,6% der Fälle, bei den Patienten mit den Bare-Metal Stents zu 91,2% und in der Gruppe der Patienten ohne Stent zu 87,5%.

Ebenfalls sehr häufig ist das Vorkommen von Hyperlipidämie unter den Patienten aller Gruppen. Bei 73,9% der DES-Patienten, 82,4% der BMS-Patienten und 71,3% der Patienten im Kontrollkollektiv wurde präoperativ eine Hyperlipidämie diagnostiziert.

Bei der Prävalenz von Diabetes mellitus (Typ I+II, hier keine Unterscheidung) fiel der Unterschied etwas größer, jedoch nicht signifikant aus (Exakter-Test nach Fisher: $p=0,27$): 41,2 und 34,4% in BMS- und Kontrollgruppe neben 21,7% in der DES-Gruppe.

Bei 30,4% der DES-Patienten, 35,3% der BMS-Patienten und 37,5% der Stent-freien Patienten gab es Nikotinabusus in der Anamnese.

Ein weiterer bekannter Risikofaktor ist die Adipositas, auch sie betrifft einige Patienten der Studie. Mit einem durchschnittlichen BMI von $24,7 \pm 2,7$ (Minimum

18,4, Maximum 28,8) litten in der DES-Gruppe lediglich 42,5% definitionsgemäß an Übergewicht, keiner jedoch an Adipositas, während in der BMS-Gruppe bei 61,8% Übergewicht und 23,5% Adipositas Grad II festgestellt wurde, mit einem mittleren BMI von $27,9 \pm 3,3$ (22,9 bis 34,9). Der mittlere BMI beträgt in der Kontrollgruppe $26,9 \pm 3,8$ (18,5 bis 42,3). Hier beträgt der Anteil der Übergewichtigen 51,3%. Adipositas Grad I wurde bei 12,5%, Grad II bei 3,8% und Grad III bei einem Patienten (0,6%), festgestellt.

Auch das Vorkommen von kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen bei Familienmitgliedern wurde untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass 17,4% in der DES-Gruppe, 14,7% in der BMS-Gruppe und 15,0% in der Kontrollgruppe eine positive Familienanamnese haben.

Neben kardialen Ischämien und Koronararterienstenosen, weisen einige Patienten zerebrale Durchblutungsstörungen, ernsthafte Apoplexe oder transitorische Ischämische Attacken, Arteriosklerosen und Stenosen anderer Gefäße auf, in Form von Carotis-interna-Stenosen oder paVK. Dies zählt zu den Hochrisiko-Faktoren für die KHK. 4,3% der DES-Patienten, 2,9% der BMS-Patienten und 5,0% der Patienten in der Kontrollgruppe haben präoperativ bereits eine Form der zerebralen Ischämie erlebt. Andere extrakardiale Arteriosklerosen sind mit 30,4% in der DES-, 26,5% in der BMS- und 30,0% in der Kontrollgruppe deutlich häufiger. Hyperurikämie kommt bei 8,7% der DES-Patienten, 5,9% der BMS-Patienten und 4,4% der Patienten in der Kontrollgruppe vor.

Ein BMS-Patient leidet zusätzlich an Thrombophilie.

Tab. 3.1: kardiovaskuläre Risikofaktoren

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)	Kontrollgruppe (n=160)
Hypertonie (n (%))	19 (82,6)	31 (91,2)	140 (87,5)
Hyperlipidämie (n (%))	17 (73,9)	28 (82,4)	114 (71,3)
Diabetes (n (%))	5 (21,7)	14 (41,2)	55 (34,4)
Nikotin (n (%))	7 (30,4)	12 (35,3)	60 (37,5)
andere Arteriosklerosen (n (%))	7 (30,4)	9 (26,5)	48 (30,0)
pos. FA (n (%))	4 (17,4)	5 (14,7)	24 (15,0)
Hyperurikämie (n (%))	2 (8,7)	2 (5,9)	7 (4,4)
Thrombophilie (n (%))	0 (-)	1 (2,9)	0 (-)
zerebr. Durchblurungsst. (n (%))	1 (4,3)	1 (2,9)	8 (5,0)
BMI (Mittel ± SD)	24,7 ±2,7	27,9 ±3,3	26,9 ±3,8
-Übergewicht (n (%))	10 (43,5)	21 (61,8)	82 (51,3)
-Adipositas I (n (%))	0 (-)	8 (23,5)	20 (12,5)
-Adipositas II (n (%))	0 (-)	0 (-)	6 (3,8)
-Adipositas III (n (%))	0 (-)	0 (-)	1 (0,6)

3.1.2.2 Zustand der Koronararterien

An dieser Stelle soll untersucht werden, bei wie vielen der Patienten der einzelnen Gruppen es sich um eine sogenannte Ein-, Zwei- oder Drei-Gefäß-Erkrankung handelt. Hierbei sind meist die drei Äste R. interventricularis anterior, R. circumflexus und rechte Koronararterie, selten linker Hauptstamm oder größere Nebenäste, wie ein R. marginalis, als Äquivalent, gemeint.

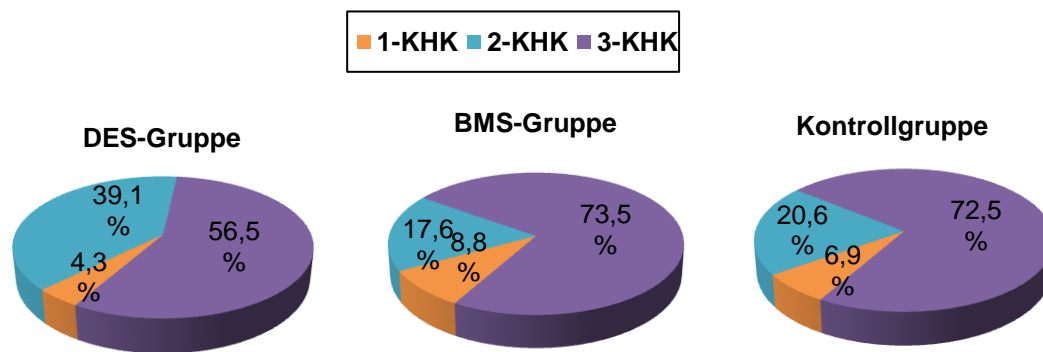


Abb. 3.4: Anteil d. Patienten mit Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung in den einzelnen Gruppen

Die meisten Patienten, die der Bypass-Operation unterzogen wurden, litten in allen drei Gruppen präoperativ an einer Drei-Gefäß-Erkrankung der Koronararterien. In der Stent-freien und der BMS-Gruppe waren die Anteile etwa gleich. Dort waren bei 72,5 bzw. 73,5% der Patienten sowohl die linksseitigen Hauptversorger, Ramus interventricularis anterior und Ramus circumflexus, als auch die rechte Koronararterie mindestens erstgradig stenosiert. Etwas kleiner war hier mit 56,5% der entsprechende Anteil an DES-Patienten. Dort litten im Vergleich zu den beiden anderen Kollektiven mehr Patienten an einer Zwei-Gefäß-Erkrankung, nämlich 39,1% im Gegensatz zu 17,6% in der BMS-Gruppe und 20,6% in der Kontrollgruppe.

Die wenigsten Patienten mussten aufgrund einer Ein-Gefäß-Erkrankung operiert werden: 6,9 % in der Kontrollgruppe, 8,8% in der BMS-Gruppe und lediglich ein einziger Patient (4,3%) in der DES-Gruppe.

Hierbei ist der R. interventricularis anterior am häufigsten betroffen. In den Stent-Gruppen weisen 91,3 und 82,4% der Patienten und in der Kontrollgruppe 85,6% eine RIVA-Stenose vor, mit einer Spannweite von Schweregrad 0 bis IV in allen Gruppen und als der häufigsten Ausprägung Grad III, ebenfalls in allen Gruppen (s. Tab. 3.2).

Zum Zeitpunkt der Operation bestand bei 60,9% der DES-Patienten, 70,6% der BMS-Patienten und 68,8% in der Kontrollgruppe eine Stenose des R. circumflexus.

Auch dieser war in allen Gruppen meist drittgradig stenosiert. Insgesamt kamen auch beim R. circumflexus alle Schweregrade vor.

Die Rechte Koronararterie war zu 73,9% in der DES-, zu 58,8% in der BMS- und zu 79,4% in der Kontrollgruppe betroffen. Jeder Schweregrad war vertreten, mit einem Modalwert von III in allen Gruppen.

Die Ergebnisse bei der Untersuchung der Hauptstammstenosen (=Hauptaststenosen, HAST) fallen etwas unterschiedlicher aus. Das Vorkommen einer Hauptstammstenosen ist in der Kontrollgruppe signifikant höher ($p=0,015$) als in den Stent-Gruppen, besonders der DES-Gruppe. Das Vorkommen von Hauptstammstenosen beträgt in der DES-Gruppe 26,1%, in der BMS-Gruppe 32,4% und in der Kontrollgruppe 51,9%.

Abgesehen davon, dass die meisten Patienten gar keine relevante Hauptstammstenosen (Grad 0) haben, ist die häufigste Ausprägung bei vorhandener Stenose in der DES-Gruppe Grad II und in den beiden anderen Gruppen III.

Der Unterschied des Vorhandenseins von Grad-III-Stenosen insgesamt in den drei Gruppen ist signifikant ($p=0,023$), mit der höchsten Beteiligung in der Kontroll- und wiederum der niedrigsten in der DES-Gruppe. Dies spricht für eine größere Komplexität der KHK bei den Patienten der Kontrollgruppe. Außerdem findet sich in der DES-Gruppe lediglich eine maximale Ausprägung von Grad III, anders als in allen anderen Gefäß-Gruppen-Konstellationen, in denen alle Ausprägungen bis Grad IV enthalten sind.

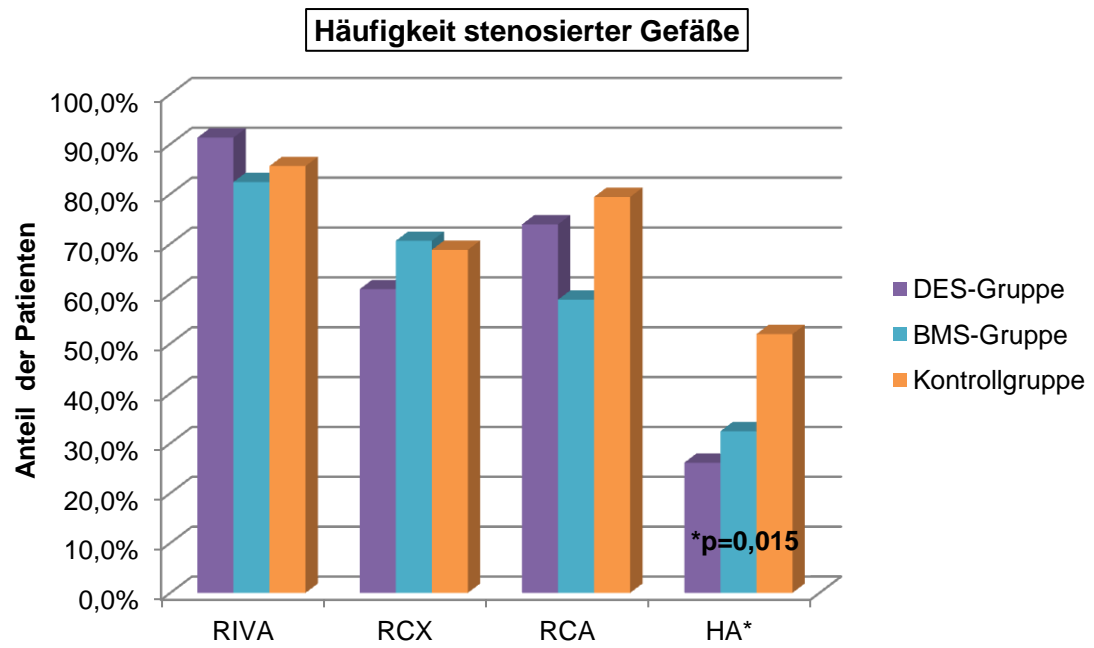


Abb. 3.5: Anteil der Patienten mit entsprechender Koronarstenose

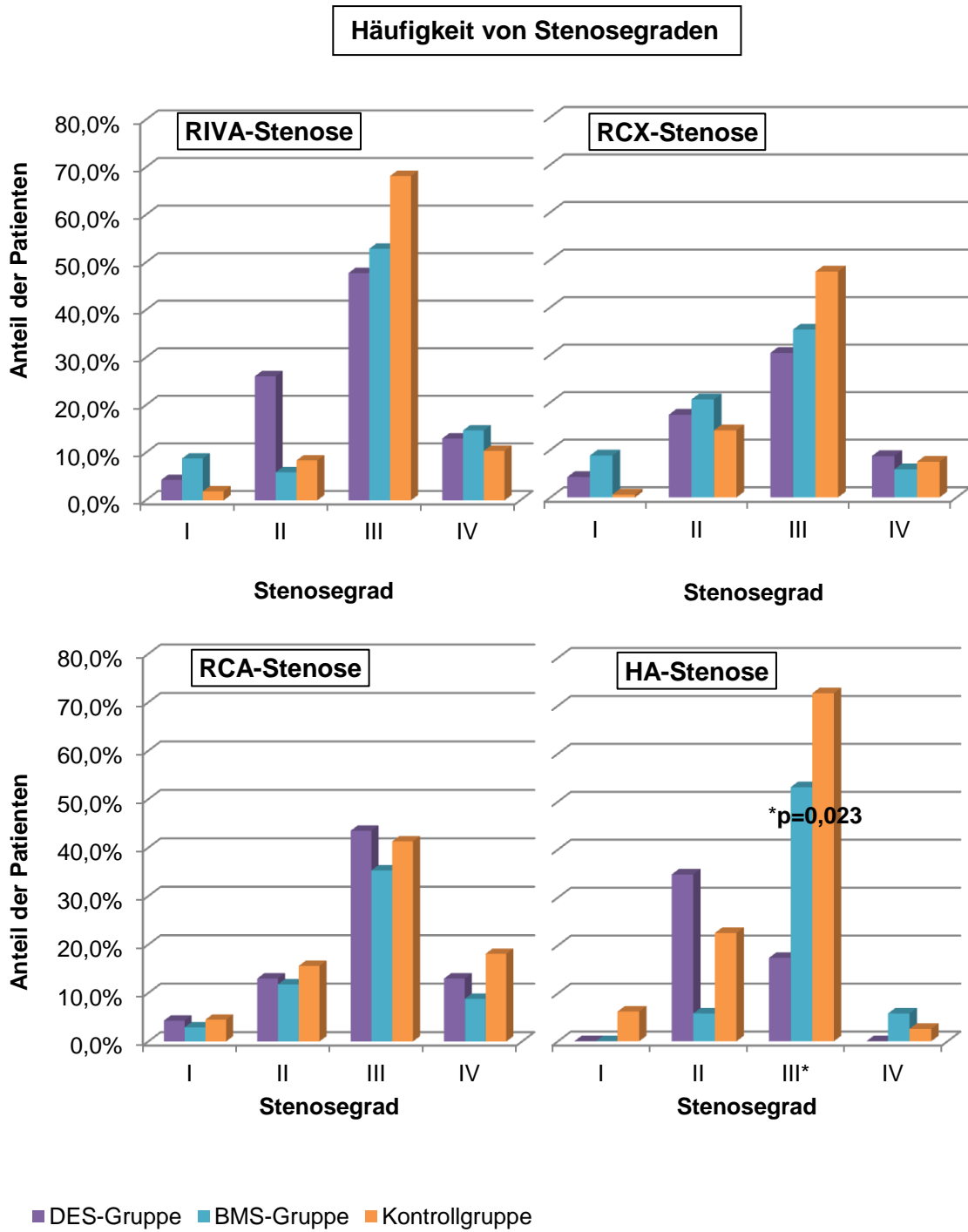


Abb. 3.6-3.9: Häufigkeitsverteilung der Stenosegrade bei vorhandener Stenose

Tab. 3.2: Anzahl der betroffenen Koronararterien je Patient, Anteil der betroffenen Arterien und durchschnittlicher Ausprägungsgrad je Arterie, einschließlich Grad 0

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)	Kontrollgruppe (n=160)
1 (n (%))	1 (4,3)	3 (8,8)	11 (6,9)
2 (n (%))	9 (39,1)	6 (17,6)	33 (20,6)
3 (n (%))	13 (56,5)	25 (73,5)	116 (72,5)
RIVA -Stenose (n (%))	21 (91,3)	28 (82,4)	137 (85,6)
-Ausprägung	2,6	2,5	2,7
RCX -Stenose (n (%))	14 (60,9)	24 (70,6)	110 (68,8)
-Ausprägung	1,7	1,9	2,1
RCA -Stenose (n (%))	17 (73,9)	20 (58,8)	127 (79,4)
-Ausprägung	2,2	1,8	2,4
HA -Stenose (n (%))	6 (26,1)	11 (32,4)	83 (51,9)
-Ausprägung	0,6	1,0	1,4

3.1.2.3 Weitere kardiologisch assoziierte Diagnosen

Abgesehen von den Koronarstenosen, sollen auch andere kardiologisch einschränkende Faktoren betrachtet werden.

Ein wichtiger Marker für die Leistungsfähigkeit des Herzens ist die linksventrikuläre Auswurffraktion, die ejection fraction (EF). In Folge der Herzkrankheit kam es bei einigen Patienten zu einer Reduktion derer unter 55%. Diese war zum Zeitpunkt der Operation bei 50,6% der Kontrollgruppe und 52,2% der DES-Gruppe angegeben. Etwas besser ging es insgesamt den Patienten der BMS-Gruppe, dort war die Auswurffraktion nur bei 23,5% der Patienten verringert.

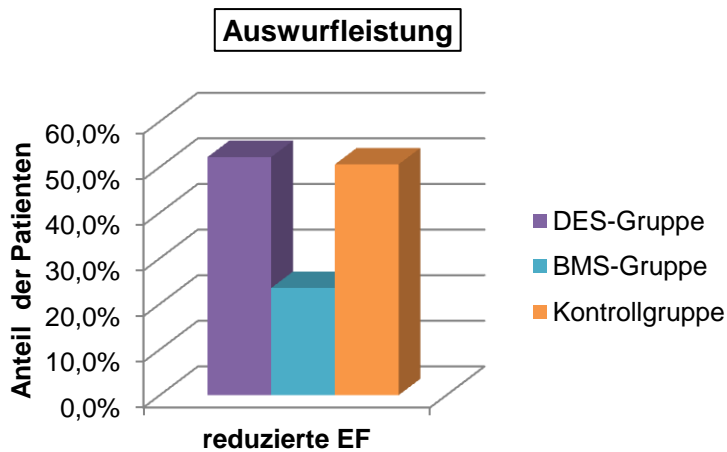


Abb. 3.10: Anteil der Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfleistung

Als weitere kardiologisch relevante Diagnosen wurden bei einigen Patienten Rhythmusstörungen, Klappenstenosen und -insuffizienzen und pulmonale Hypertonien festgestellt. Relativ häufig kamen dabei Rhythmusstörungen, das heißt vor allem Vorhofflimmern, seltener Rechts- bzw. Linksschenkelblock, vor. Diese fanden sich bei 17,4% der Patienten mit Drug-Eluting Stent, bei 5,9% der Patienten mit Bare-Metal Stent und 8,1% der Patienten ohne Stent.

Ein Patient litt in der DES-Gruppe an einer Klappendysfunktion, neben zwei Patienten in der BMS-Gruppe und 18 in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe wurde außerdem viermal eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert.

Tab. 3.3: Weitere kardiologisch relevante Diagnosen

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)	Kontrollgruppe (n=160)
EF reduziert (n (%))	12 (52,2)	8 (23,5)	81 (50,6)
Rhythmusstörungen (n (%))	4 (17,4)	2 (5,9)	13 (8,1)
Klappendysfunktion (n (%))	1 (4,3)	2 (5,9)	18 (11,3)
pulm. Hypertonie (n (%))	0 (-)	0 (-)	4 (2,5)

3.1.2.4 Nicht-kardiologische internistische Vorerkrankungen

Unter den nicht-kardiologischen internistischen Vorerkrankungen findet sich im Gesamtkollektiv am häufigsten die Niereninsuffizienz. Sie ist ebenso wie die Schilddrüsenerkrankung häufiger in der Kontrollgruppe als in den beiden Stent-Gruppen vertreten. Der Anteil der an Niereninsuffizienz erkrankten beträgt unter den Patienten der Kontrollgruppe 19,4%, gegenüber 8,7% in der DES- und 8,8% in der BMS-Gruppe. Die zusammengefassten Schilddrüsenerkrankungen finden sich bei 12,5% und die Hyperthyreose bei 3,1% des Kontrollkollektivs. Mit 8,7% bzw. 4,3% sind diese in der DES-Gruppe und 8,8% und keine Hyperthyreose in der BMS-Gruppe etwas seltener.

Als weitere internistische Nebendiagnose ist die COPD mit 17,4% in der DES-Gruppe, 8,8% in der BMS-Gruppe und dem geringsten Anteil, 8,1%, in der Kontrollgruppe vertreten.

Einige Patienten litten präoperativ auch an aktuellen oder abgeheilten malignen Erkrankungen, beispielsweise am Prostata- oder Mammakarzinom. Maligne Krankheiten kamen in der Anamnese von 4,3% der DES-Patienten, 8,8% der BMS-Patienten und 5,6% der Kontrollpatienten vor.

In der BMS-Gruppe wurden zwei und in der Kontrollgruppe vier Patienten mit einer bestehenden Pneumonie operiert.

Tab. 3.4: Internistische Nebendiagnosen

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)	Kontrollgruppe (n=160)
Niereninsuffizienz (n (%))	2 (8,7)	3 (8,8)	31 (19,4)
COPD (n (%))	4 (17,4)	3 (8,8)	13 (8,1)
Schilddrüsenerkrankung (n (%))	2 (8,7)	3 (8,8)	20 (12,5)
davon Hyperthyreose (n (%))	1 (4,3)	0 (-)	5 (3,1)
maligne Erkrankung (n (%))	1 (4,3)	3 (8,8)	9 (5,6)
Pneumonie (n (%))	0 (-)	2 (5,9)	4 (2,5)

3.1.2.5 OP-Indikationen

Die Diagnosen, die unmittelbar vor der Operation gestellt wurden und aufgrund ihrer Akutizität die Indikation zur notfallmäßigen Bypass-Operation ergaben, sollen hier dargestellt werden. Sie stellen Folgen des ischämischen Geschehens aufgrund der KHK dar. Die Diagnose ACS wurde nur teilweise differenziert angegeben, im Hinblick auf Unterscheidung zwischen instabiler Angina pectoris und manifestem Myokardinfarkt.

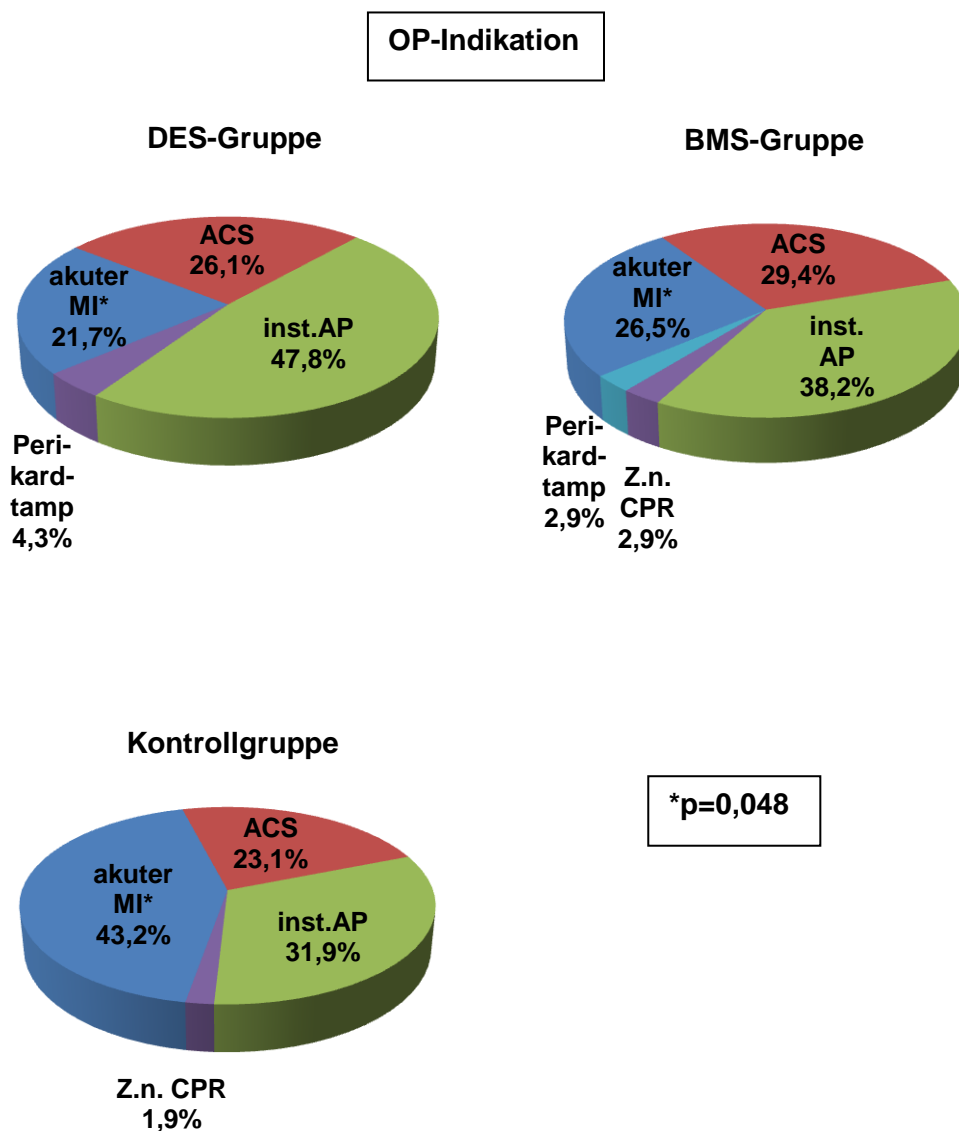


Abb. 3.11: OP-Indikation

Die meisten Patienten wurden nach einem akuten Myokardinfarkt operiert. Dieser wurde bei 21,7% in der DES-Gruppe, 26,5% in der BMS-Gruppe festgestellt. Dabei unterscheiden sich die Stent-Gruppen von der Kontrollgruppe deutlich: In der Kontrollgruppe war der Anteil der Patienten mit Myokardinfarkt mit 43,2% signifikant höher (Exakter Test nach Fisher: $p=0,048$).

Bei 26,1% der DES-Patienten, 29,4% der BMS-Patienten und 23,1% der Patienten der Kontrollgruppe wurden die operationsrelevanten Symptome unter einem akuten Koronarsyndrom zusammengefasst. 47,8% der DES-, 38,2% der BMS- und 31,9% der Kontrollgruppen-Patienten wurden aufgrund von instabiler Angina-pectoris-Beschwerden operiert.

Während der Herzkatheteruntersuchung kam es bei jeweils einem Patienten der beiden Stent-Gruppen zu einer Perikardtamponade in Folge einer Perforation der Koronararterien. Dies stellte die Indikation zur sofortigen Operation am offenen Herzen.

Ein Patient der BMS-Gruppe und drei Patienten der Kontrollgruppe wurden präoperativ aufgrund von Herz-Kreislaufstillstand oder Kammerflimmern reanimationspflichtig und wurden nach erfolgreicher Reanimation (CPR) direkt operiert. Auf die zurückliegenden vier Wochen (s. Tab. 3.5) betrachtet, ist dies im gesamten Patientenkollektiv noch häufiger vorgekommen: Unmittelbar vor der OP und im Verlauf der letzten vier Wochen mussten in der DES Gruppe 13,0%, in der BMS-Gruppe 11,8% und in der Kontrollgruppe 3,8% der Patienten kardio-pulmonal reanimiert werden. Das ergibt in dieser Häufigkeitsverteilung einen signifikanten Unterschied mit einem höheren Anteil bei den Stent-Patienten ($p=0,020$ nach Fisher Exakt).

Die im folgenden genannten Diagnosen sind zwar im jüngeren Vorfeld im Zusammenhang mit der KHK gestellt worden und haben zu Herzkatheteruntersuchungen und eventuellen stationären Aufnahmen geführt, stellten jedoch im Gegensatz zu den vorher genannten Diagnosen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch keine notfallmäßige OP-Indikation dar.

Auch hier war es bereits zu akuten Myokardinfarkten gekommen, bei jeweils einem Patienten der Stent-Gruppen und zwei Patienten der Kontrollgruppe.

Bei einem relativ großen Anteil beider Stent-Gruppen stenosierten die Koronararterien innerhalb eines Stents zu. Dies betraf im Vormonat der Bypass-Operation 34,8% der Patienten mit Drug-Eluting-Stent und 23,5% der Patienten mit Bare-Metal-Stent.

2,5% der Patienten der Kontrollgruppe erlitten in dieser Zeit einen kardiogenen Schock, 3,1% aus dieser Gruppe und 2,9% aus der BMS-Gruppe dekompenzierten kardial.

Wie oben bereits erwähnt, kam es auch hier zu kardio-pulmonalen Reanimationen: bei 13,0% in der DES-, 8,8% in der BMS- und 1,2% in der Kontrollgruppe.

Tab. 3.5: Weitere Diagnosen/Ereignisse der letzten 4 Wochen

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)	Kontrollgruppe (n=160)
akuter MI (n (%))	1 (4,3)	1 (2,9)	2 (1,3)
In-Stent-Restenose (n (%))	8 (34,8)	8 (23,5)	0 (-)
kardiogener Schock (n (%))	0 (-)	0 (-)	4 (2,5)
erfolgte CPR (n (%))	3 (13,0)	3 (8,8)	2 (1,2)
kardiale Dekompensation (n (%))	0 (-)	1 (2,9)	5 (3,1)

3.1.2.6 Herzkatheter

Alle Patienten wurden vor der Operation per Herzkatheter untersucht, teilweise auch interventionell behandelt. An dieser Stelle werden die Komplikationen angegeben, zu denen es während der letzten präoperativen Herzkatheterintervention kam.

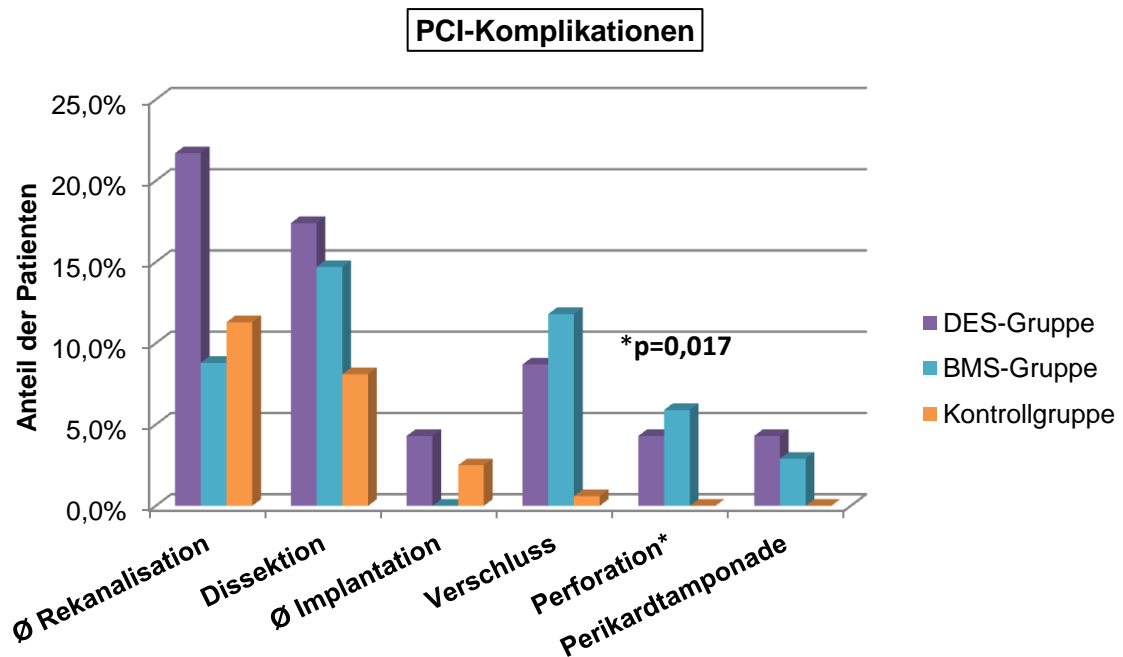


Abb. 3.12: Die häufigsten Komplikationen während der Herzkatheteruntersuchung

Die meisten Schwierigkeiten gab es bei dem Versuch, das Gefäß zu rekanalisieren, zu dilatieren oder den Stent zu implantieren. Bei fünf Patienten der DES-Gruppe, drei Patienten der BMS-Gruppe und 18 Patienten der Kontrollgruppe war es nicht möglich, das stenosierte Gefäß wieder für den Durchfluss frei zu machen. Ohne Erfolg wurde bei einem Patienten der DES-Gruppe und bei vier Patienten der Kontrollgruppe versucht, einen Stent zu implantieren.

Ebenfalls relativ häufig kam es bei PTCA-Versuchen zur Dissektion von Gefäßen. Dies geschah 13 mal in der Kontrollgruppe, fünfmal in der BMS-, viermal in der DES-Gruppe und führte in manchen Fällen zu größeren Komplikationen wie ST-Hebungen oder Kammerflimmern.

Einige der Patienten aus den Stent-Gruppen hatten ihren Stent bereits vor der hier untersuchten PTCA, andere erhielten ihn erst in dieser Sitzung. Hierbei kam es in zwei Fällen bei den DES-Patienten und in vier bei den BMS-Patienten noch im Herzkatheterlabor zum Verschluss der frisch implantierten Stents und damit des Gefäßes. In der Kontrollgruppe kam der angegebene Verschluss durch Materialverlust im Gefäß zustande.

Eher selten waren schwerwiegendere Komplikationen. Bei einem Patienten der DES-Gruppe und zwei Patienten der BMS-Gruppe kam es zu Perforation eines Gefäßes. Da dies in der Kontrollgruppe nicht vorkam, stellt das einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,017 dar. Bei jeweils einem Patienten der beiden Gruppen entstand hierauf eine Perikardtamponade, was zu sofortiger Operation führte (p=0,068).

Unter den DES- und unter den Kontrollpatienten kam es jeweils einmal zu ST-Hebungen, in der Kontrollgruppe einmal sogar zu Kammerflimmern.

Ein Patient der BMS-Gruppe erlitt einen kardiogenen Schock.

Desweiteren wurde bei einem Patienten der BMS-Gruppe ein geringer Fluss im frisch rekanalisierten Gefäß als Komplikation im HK-Bericht angegeben.

Tab. 3.6: Komplikationen/Ereignisse im HK

	DESGruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)	Kontrollgruppe (n=160)	p- Wert
Ø Rekanalisation (n)	5	3	18	0,319
Ø Implantation (n)	1	-	4	0,552
Dissektion (n)	4	5	13	0,202
Verschluss (n)	2	4	1	-
Perforation (n)	1	2	-	0,017
Perikardtamponade (n)	1	1	-	0,068
ST-Hebungen (n)	1	-	1	-
Kammerflimmern (n)	-	-	1	-
Materialverlust (n)	-	-	1	-
geringer Fluss (n)	-	1	-	-
kardiogener Schock (n)	-	1	-	-

3.1.2.7 Stents

Im folgenden soll eine genauere Betrachtung der Stent-Implantationen erfolgen. Im gesamten Stent-Patienten-Kollektiv wurden mindestens ein, maximal vier Stents eingesetzt. Dies setzt sich wie folgt zusammen: Bei Patienten der Gruppe 1a wurden ein bis vier Stents implantiert, davon mindestens ein medikamentenbeschichteter. Durchschnittlich ergibt das $1,9 \pm 0,8$ Stents pro Patient. In Gruppe 1b wurden ein bis drei, im Durchschnitt $1,4 \pm 0,6$ Stents implantiert.

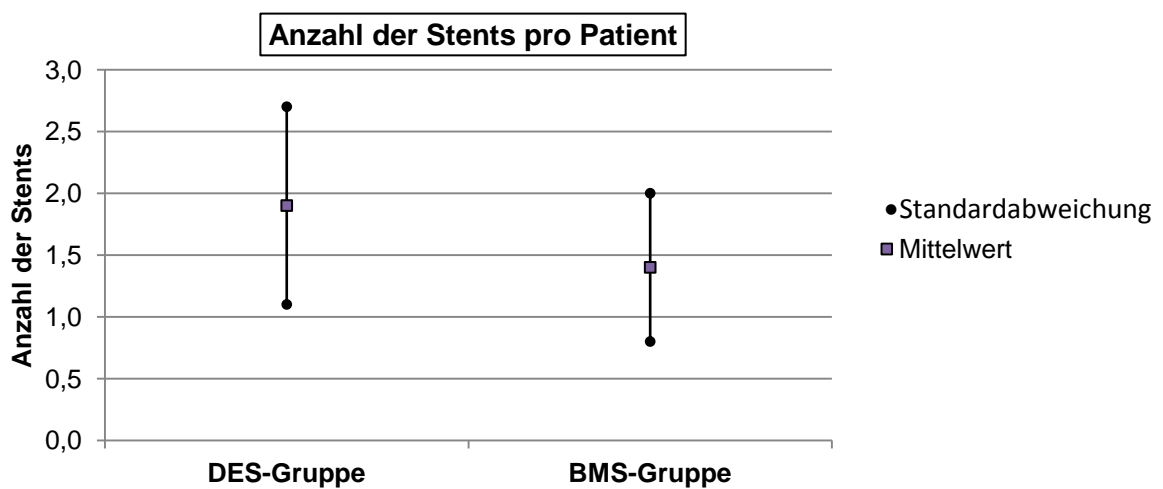


Abb. 3.13: Summe der pro Patient erhaltenen Stents (Mittelwert \pm SD)

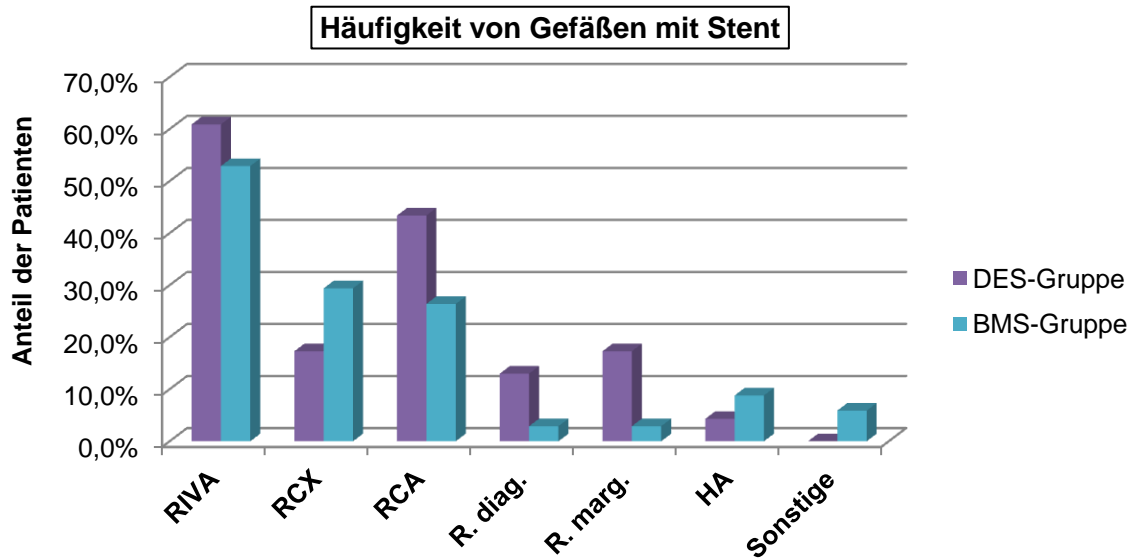


Abb. 3.14: Anteil der einzelnen gestenteten Koronararterien

Am häufigsten wurden Stents in den R. interventricularis anterior gesetzt, in der DES-Gruppe zu 60,9% und in der BMS-Gruppe zu 52,9%, jeweils höchstens drei Stents gleichzeitig.

Stents in den R. circumflexus bekamen 17,3% der DES-Patienten und 29,4% der BMS-Patienten, dabei höchstens zwei bzw. einen.

Die rechte Koronararterie war in der DES-Gruppe in 43,4% und in der BMS-Gruppe in 26,4% der Fälle der Implantationsort. Hier wurden je maximal zwei Stents eingesetzt.

Ein Stent pro Gefäß wurde bei 13,0% der DES-Patienten und 2,9% der BMS-Patienten in einen R. diagonalis implantiert, maximal zwei bei 17,3% der DES-Patienten und einer bei 2,9% der BMS-Patienten in einen R. marginalis.

Ein geringerer Anteil der Patienten bekam höchstens einen Stent in den linken Hauptstamm implantiert: 4,3% der DES- und 8,8% der BMS-Patienten.

Abgesehen von den hier genannten Implantationsorten wurden bei 5,9% der BMS-Patienten Stents in andere Gefäße eingesetzt.

Tab. 3.7: Ort der Stentimplantation, maximale Anzahl der Stents pro Gefäß und mittlere Anzahl der Stents pro Patient

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)
RIVA -Anteil (n (%))	14 (60,9)	18 (52,9)
-Maximum	3	3
RCX -Anteil (n (%))	4 (17,3)	10 (29,4)
-Maximum	2	1
RCA -Anteil (n (%))	10 (43,4)	9 (26,4)
-Maximum	2	2
R.diag -Anteil (n (%))	3 (13,0)	1 (2,9)
-Maximum	1	1
R. marg -Anteil (n (%))	4 (17,3)	1 (2,9)
-Maximum	2	1
HA -Anteil (n (%))	1 (4,3)	3 (8,8)
-Maximum	1	1
Sonst. -Anteil (n (%))	0 (-)	2 (5,9)
-Maximum		1
Summe	1,9 ±0,8 (1-4)	1,4 ±0,6 (1-3)

3.1.2.8 Zeit bis zur Stentthrombose bzw. In-Stent-Restenose

Bei vielen Patienten gründet das ACS auf einer Stentthrombose bzw. einer ausgeprägten In-Stent-Restenose. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde bei 69,6% der Patienten mit beschichteten und 52,9% derjenigen mit unbeschichtetem Stent in der präoperativen HK-Untersuchung der Verschluss oder die Verengung eines Stents festgestellt. Bei Vorhandensein beider Arten von Stents

in der DES-Gruppe, ist im Folgenden der Verschluss des DES maßgeblich. Dieser war im Mittel drei Monate offen, der unbeschichtete Stent drei Jahre.

Auf einen statistischen Vergleich der beiden Stent-Gruppen bezüglich der Dauer bis zum Verschluss muss hier verzichtet werden, da medikamentenbeschichtete Stents in den Jahren des Untersuchungszeitraums noch nicht so lange eingesetzt wurden, wie einige Bare-Metal-Stents bis zu ihrem Verschluss überdauerten. Die Tendenz der DES zum etwas früheren Verschluss ist vorhanden, lässt sich jedoch nicht als signifikant belegen.

Bei 13,0% der DES-Patienten kam es bereits am Tag der Implantation - dies definiert die akute Stentthrombose - zu einer Stentthrombose, dagegen bei 5,9% der BMS-Patienten. Nicht am selben Tag, aber im selben Monat (= subakute Stentthrombose) thrombosierten Stents bei 21,7% der DES-Patienten und wiederum bei 5,9% der BMS-Patienten.

Der etwa gleiche Anteil von Stents blieb in den beiden Gruppen zwischen einem und sechs Monaten offen: 17,4 bzw. 17,6%.

Daraufhin kam es bei den übrigen Patienten der BMS-Gruppe mit Stentverschluss bis zum Ablauf von zwei Jahren zu keinem Verschluss mehr, wohingegen in der DES-Gruppe in diesem Zeitraum alle anderen Verschlüsse stattfanden, nämlich 13,0% im restlichen ersten Jahr nach der Implantation und 4,3% im zweiten Jahr.

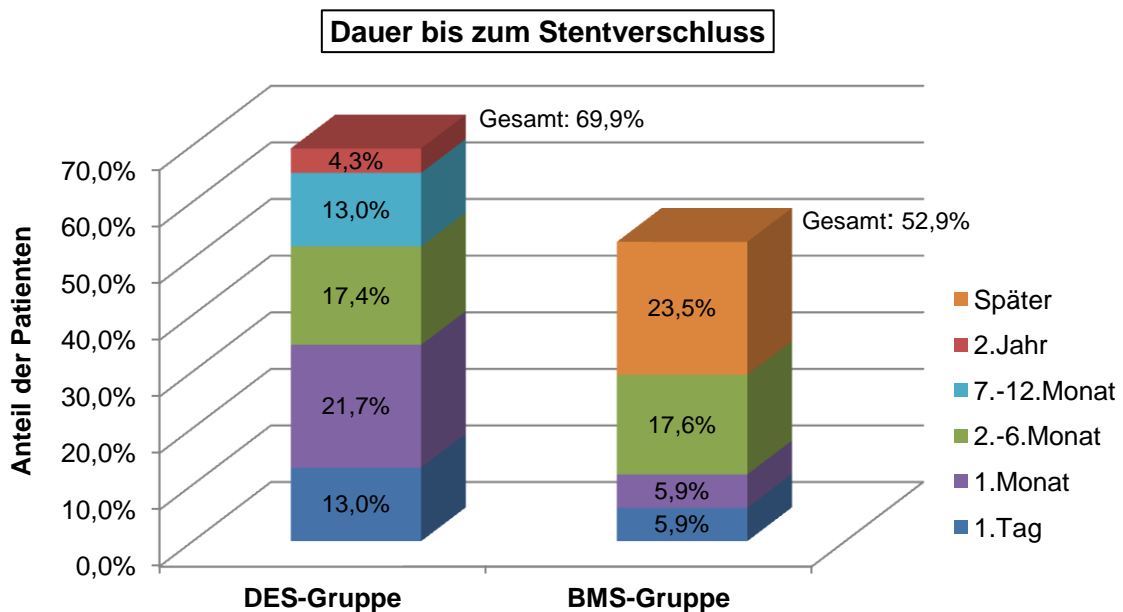


Abb. 3.15: Dauer von der Implantation eines Stents bis zum Verschluss

Tab. 3.8: Anteil der Patienten mit Stentverschluss (**nicht kumuliert**) und Dauer bis zum Stentverschluss in Zeiteinheit bzw. Anteil der Patienten in Prozent

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)
Anteil (n (%))	16 (69,6)	18 (52,9)
mittlere Dauer	3 Monate	3 Jahre
Verschluss am selben Tag (n (%))	3 (13,0)	2 (5,9)
Verschluss im selben Monat (n (%))	5 (21,7)	2 (5,9)
Verschluss im ersten Halbjahr (n (%))	4 (17,4)	6 (17,6)
Verschluss im ersten Jahr (n (%))	3 (13,0)	-
Verschluss in den ersten 2 Jahren (n (%))	1 (4,3)	-
Späterer Verschluss (n (%))	-	8 (23,5)

3.1.2.9 Gerinnungshemmung

Um die Betrachtung der präoperativen Daten abzuschließen, soll hier noch ein Blick auf die präoperative gerinnungshemmende Medikation geworfen werden, die beispielsweise durch Blutungskomplikationen einen nicht unbeachtlichen Einfluss auf perioperative Outcomes haben kann.

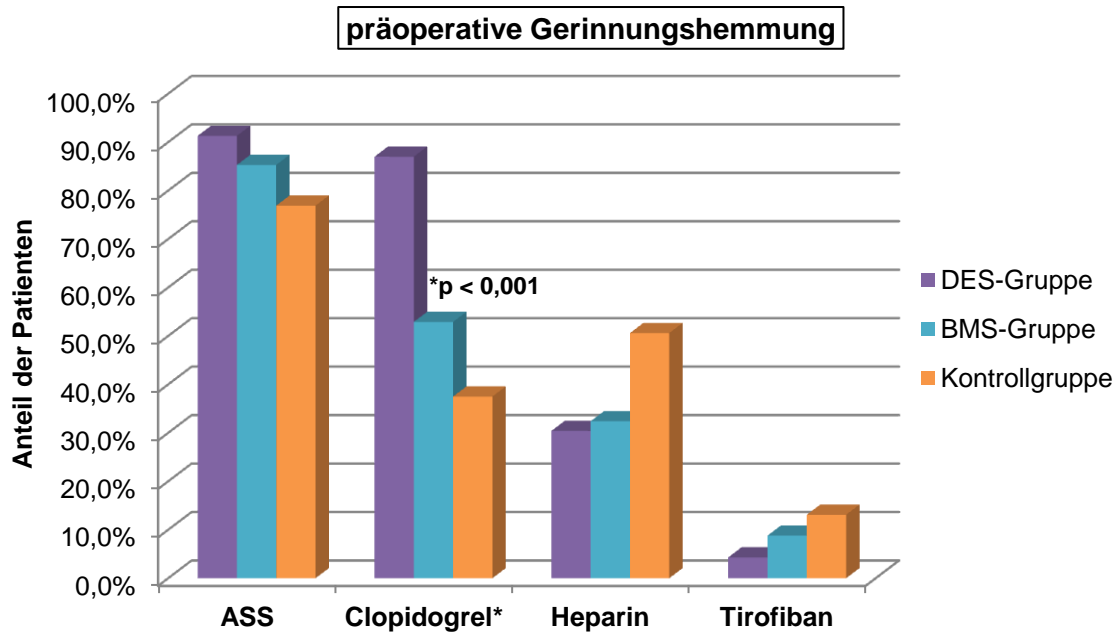


Abb. 3.16: Präoperative Einnahme von Thrombozytenaggregationsinhibitoren und Antikoagulantien

Im Zuge der neu aufgetretenen kardio-ischämischen Symptomatik oder bereits präoperativ dauerhaft erhielten die Patienten antikoagulative und thrombozytenaggregationshemmende Medikamente, meistens Acetylsalicylsäure-Präparate (ASS). Präoperativ bekamen 91,3% der DES-Patienten, 85,3% der BMS-Patienten und 76,9% derjenigen in der Kontrollgruppe ASS. Fast ebenso häufig wurde in der DES-Gruppe Clopidogrel gegeben, in 87,0% der Fälle, wohingegen die Patienten der anderen Gruppen es mit 52,9% in der BMS-Gruppe und am seltensten mit 37,5% in der Kontrollgruppe signifikant seltener verabreicht bekommen hatten ($p < 0,001$ nach Pearson).

Dafür wurde in der Kontrollgruppe mit 50,6% Heparin etwas häufiger gegeben als in der DES-Gruppe mit 30,4% und in der BMS-Gruppe mit 32,4%.

In einigen Fällen wurde Tirofiban verabreicht, bei 4,3% der DES-, 8,8% der BMS- und 13,1% der Stent-freien Patienten.

Ein Patient der Kontrollgruppe erhielt präoperativ den Thrombozytenaggregationsinhibitor Abciximab.

Tab. 3.9: präoperative Gabe von Antikoagulantien, Anteil der Patienten in Prozent

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)	Kontrollgruppe (n=160)
ASS (n (%))	21 (91,3)	29 (85,3)	123 (76,9)
Clopidogrel (n (%))	20 (87,0)	18 (52,9)	60 (37,5)
Heparin (n (%))	7 (30,4)	11 (32,4)	81 (50,6)
Tirofiban (n (%))	1 (4,3)	3 (8,8)	21 (13,1)
Abciximab (n (%))	0 (-)	(-)	1 (0,6)

3.2 Perioperative Daten

Zu den perioperativen Daten gehören sowohl intraoperative Angaben wie die Anzahl gelegter Bypässe oder die Gabe von Blutersatz-Präparaten, als auch Komplikationen, die während der Operation entstanden sind und unmittelbare Auswirkungen noch im Operationssaal oder wenige Stunden danach hatten.

3.2.1 Bypässe

Bei jedem Patienten wurde mindestens ein Bypass gelegt, in der DES-Gruppe höchstens fünf, in der BMS-Gruppe höchstens vier und in der Kontrollgruppe bis zu sechs. Dabei waren es bei DES-Patienten durchschnittlich $2,6 \pm 0,9$, bei BMS-Patienten durchschnittlich $2,3 \pm 1,0$ und bei Stent-freien Patienten mit $2,7 \pm 1,1$ durchschnittlich am meisten Bypässe.

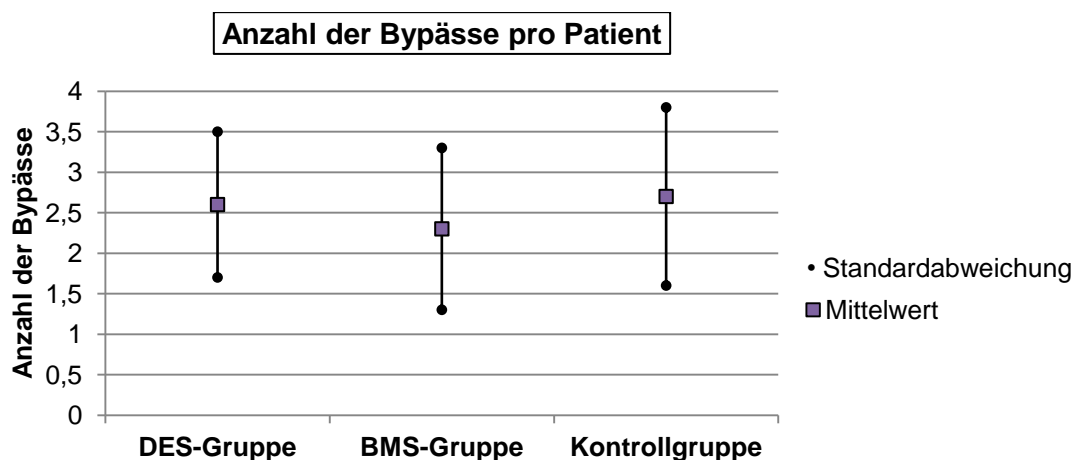


Abb. 3.17: Mittlere Anzahl der pro Patient gelegten Bypässe, \pm SD

Die beliebteste Kombination war hierbei in allen Gruppen die linke A. thoracica interna (auch left internal mammary artery, LIMA) mit dem R. interventricularis anterior zu verbinden. Dies traf bei 73,9% der DES-Patienten, 70,6% der BMS-Patienten und 83,1% der Kontrollgruppen-Patienten zu. Ansonsten wurden die

Stenosen im RIVA mithilfe von Venen überbrückt, bei 13,0% in der DES-Gruppe, 14,7% in der BMS-Gruppe und etwas seltener bei 6,3% in der Kontrollgruppe. In einigen wenigen Fällen wurde sowohl mit LIMA als auch mit Vene, 2,9% in der BMS- und 1,9% in der Kontrollgruppe, mit LIMA und RIMA (rechte A. thoracica interna), 4,3% in der DES-, 2,9% in der BMS- und 1,3% in der Kontrollgruppe, und bei einem Patienten der Kontrollgruppe mit LIMA, RIMA und Vene gleichzeitig, überbrückt.

Stenosen im R. circumflexus wurden am liebsten mit Venenbypassen umgangen, so in 21,7% bei den DES-Patienten, 29,4% bei den BMS-Patienten und 33,1% bei den Patienten der Kontrollgruppe. Seltener wurde hier die RIMA eingesetzt, in der BMS-Gruppe bei 2,9% der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 1,3%, während sie in der DES-Gruppe bei 4,3% als sogenannter Sequentialbypass auf den RCX und den R. marginalis gleichzeitig aufgenäht wurde. Ebenso häufig wurde in dieser Gruppe die LIMA als RCX-Stenosen-Bypass verwendet, in den anderen beiden Gruppen nicht.

Auch für die rechte Koronararterie wurden bevorzugt Venen verwendet, in 56,5% in der DES-Gruppe, 50,0% in der BMS-Gruppe und 52,5% in der Kontrollgruppe patienteneigene und in 1,3% in der Kontrollgruppe eine Spendervene. Außerdem kam in der Kontrollgruppe zweimal ein A.-radialis-Transplantat zum Einsatz.

In den beiden Stent-Gruppen wurden für die erneuerte Versorgung eines R. diagonalis ausschließlich Venen verwendet, so bei 34,8% der DES- und 29,4% der BMS-Patienten. Bei den Patienten der Kontrollgruppe kam für die Versorgung des R. diagonalis in 23,8% der Fälle ebenfalls eine Vene zum Einsatz, in 1,9% die LIMA, in 1,3% eine sequentielle LIMA mit dem RIVA und in 0,6% die RIMA.

Die zur Überbrückung von R. marginalis-Stenosen verwendeten Grafts zeigen sich variabel. Lediglich in der BMS-Gruppe wurden ausschließlich Venen verwendet, bei 23,5% der Patienten. In der DES-Gruppe wurde in 30,4% eine Vene verwendet, bei 4,3% die RIMA, genauso oft die bereits oben erwähnte sequentielle RIMA und die LIMA. In der Kontrollgruppe wurde bei 33,1% der Patienten eine Vene transplantiert, bei 3,8% die RIMA und bei jeweils einem Patienten (0,6%) RIMA bzw. LIMA und Vene gleichzeitig, die LIMA alleine oder eine A. radialis.

Bei einigen Patienten wurden außerdem R.-intermedius-Stenosen überbrückt, in den Stent-Gruppen ausschließlich mit Venen, bei 8,7% in der DES- und 5,9% in der BMS-Gruppe, und in der Kontrollgruppe bei 8,1% mit Venen und bei je einem Patienten mit LIMA oder RIMA.

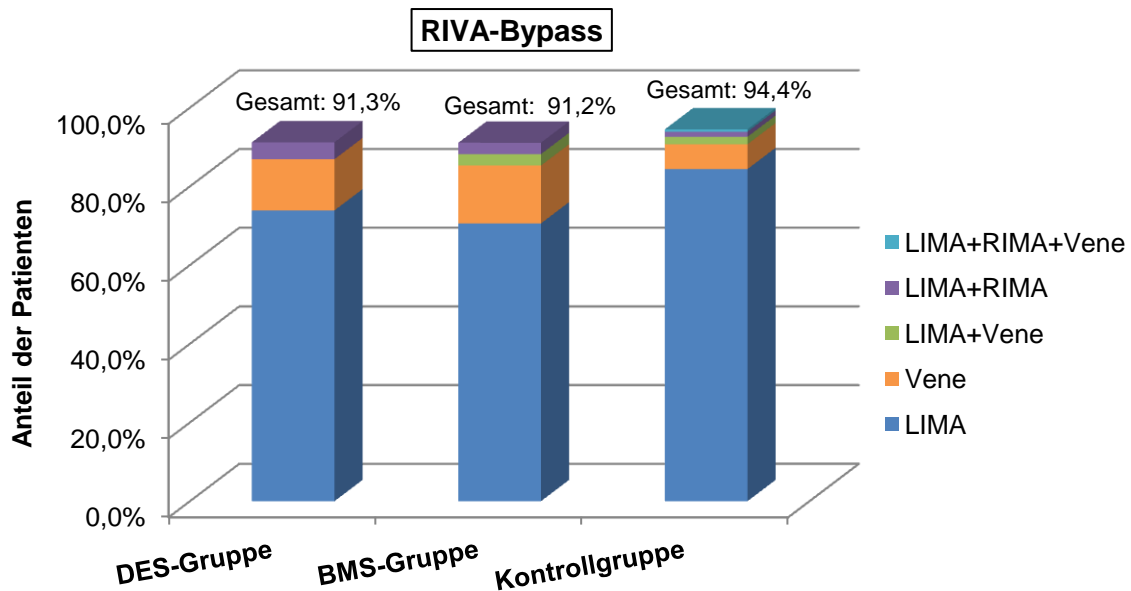


Abb. 3.18: Häufigkeit der einzelnen Bypass-RIVA-Kombinationen

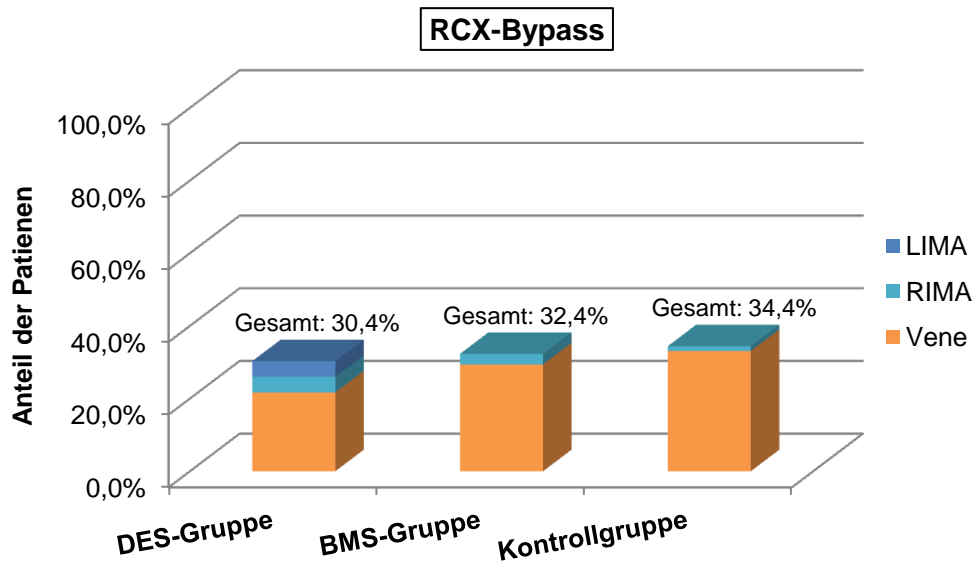


Abb. 3.19: Häufigkeit der einzelnen Bypass-RCX-Kombinationen

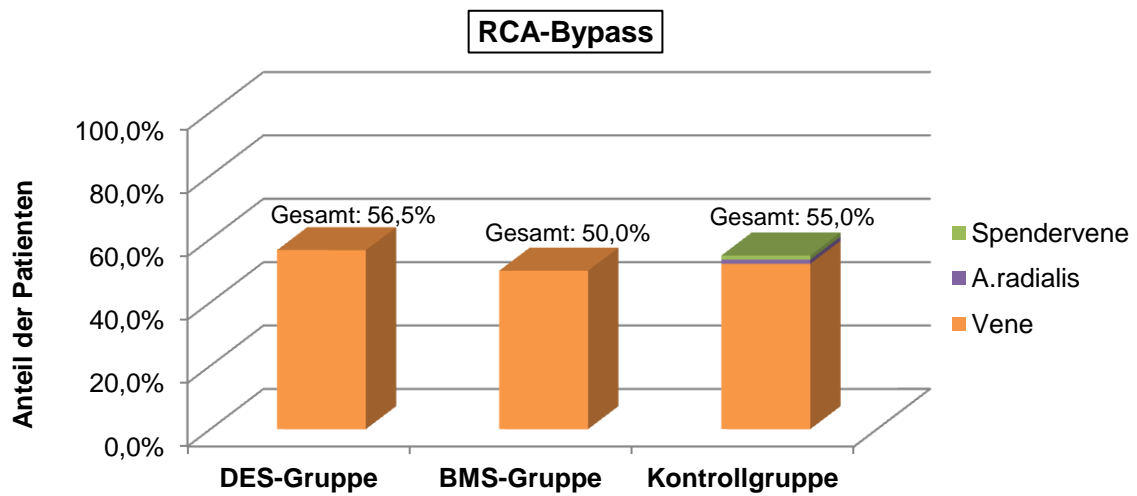


Abb. 3.20: Häufigkeit der einzelnen Bypass-RCA-Kombinationen

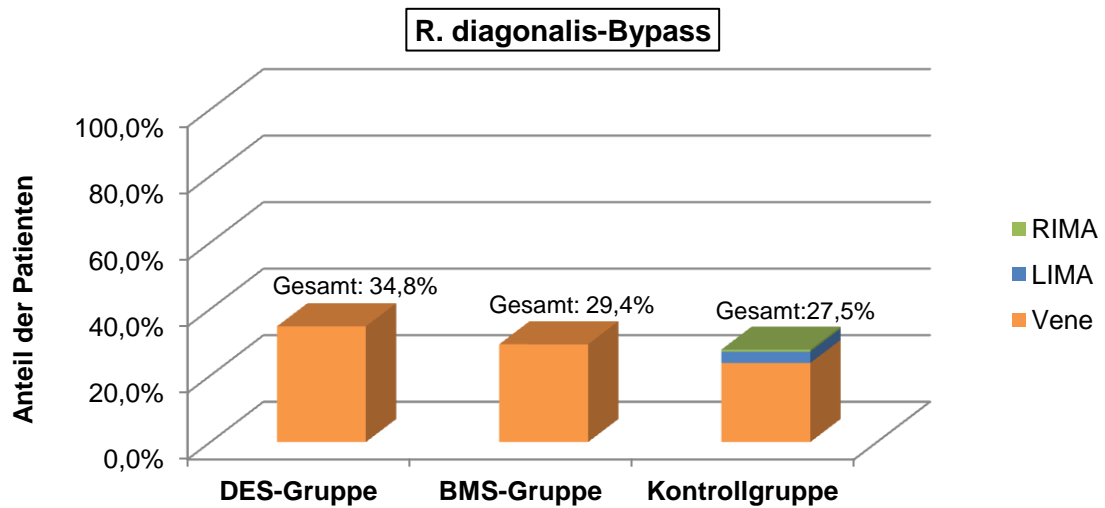


Abb. 3.21: Häufigkeit der einzelnen Bypass-R.-diag.-Kombinationen

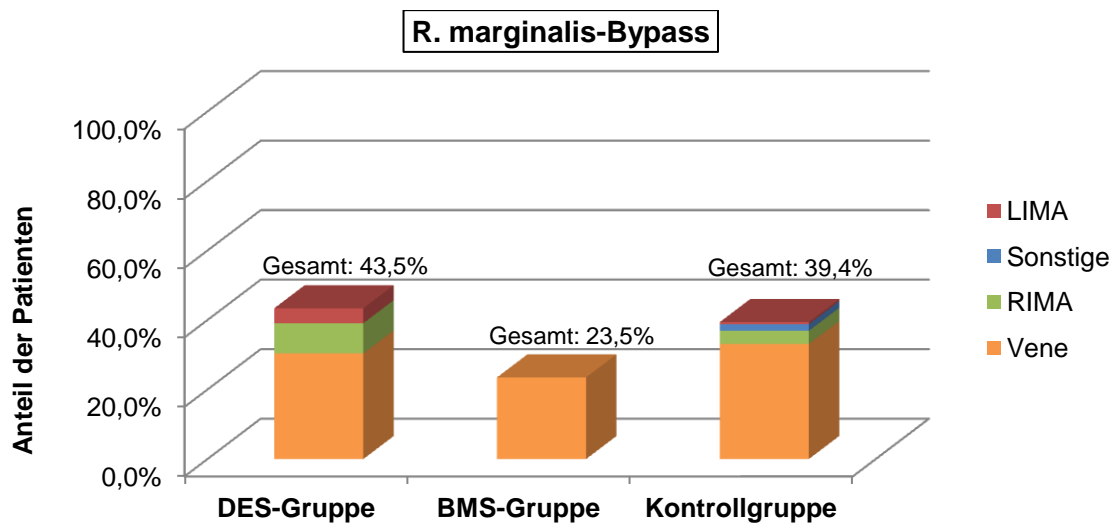


Abb. 3.22: Häufigkeit der einzelnen Bypass-R.-marg.-Kombinationen

Tab. 3.10: Verteilung der Bypassgraft-Koronararterien-Kombinationen

		DES- Gruppe (n=23)	BMS- Gruppe (n=34)	Kontrollgruppe (n=160)
RIVA	- LIMA (n (%))	17 (73,9)	24 (70,6)	133 (83,1)
	- Vene	3 (13,0)	5 (14,7)	10 (6,3)
	-LIMA+Vene	0 (-)	1 (2,9)	3 (1,9)
	-LIMA sequentiell	0 (-)	0 (-)	2 (1,3)
	-LIMA+RIMA	1 (4,3)	1 (2,9)	2 (1,3)
	- LIMA+RIMA+Vene	0 (-)	0 (-)	1 (0,6)
	- Gesamt	21 (91,3)	31 (91,2)	151 (94,4)
RCX	-Vene (n (%))	5 (21,7)	10 (29,4)	53 (33,1)
	-RIMA	0 (-)	1 (2,9)	2 (1,3)
	-RIMA sequentiell	1 (4,3)	0 (-)	0 (-)
	-LIMA	1 (4,3)	0 (-)	0 (-)
	-Gesamt	7 (30,4)	11 (32,4)	55 (34,4)
RCA	-Vene (n (%))	13 (56,5)	17 (50,0)	84 (52,5)
	-A. radialis	0 (-)	0 (-)	2 (1,3)
	-Spendervene	0 (-)	0 (-)	2 (1,3)
	-Gesamt	13 (56,5)	17 (50,0)	88 (55,0)
R. diag.	-Vene (n (%))	8 (34,8)	10 (29,4)	38 (23,8)
	-LIMA	0 (-)	0 (-)	3 (1,9)
	-LIMA sequentiell	0 (-)	0 (-)	2 (1,3)
	- RIMA	0 (-)	0 (-)	1 (0,6)
	-Gesamt	8 (34,8)	10 (29,4)	44 (27,5)
R. marg.	-Vene (n (%))	7 (30,4)	8 (23,5)	53 (33,1)
	- RIMA	1 (4,3)	0 (-)	6 (3,8)

	- RIMA+Vene	0 (-)	0 (-)	1 (0,6)
	- RIMA sequentiell	1 (4,3)	0 (-)	0 (-)
	- LIMA	1 (4,3)	0 (-)	1 (0,6)
	- LIMA+Vene	0 (-)	0 (-)	1 (0,6)
	- A.radialis	0 (-)	0 (-)	1 (0,6)
	- Gesamt	10 (43,5)	8 (23,5)	63 (39,4)
R. interm.	-Vene (n (%))	2 (8,7)	2 (5,9)	13 (8,1)
	-RIMA	0 (-)	0 (-)	1 (0,6)
	- LIMA	0 (-)	0 (-)	1 (0,6)
	- Gesamt	2 (8,7)	2 (5,9)	15 (9,4)

Tab. 3.11: Anzahl der pro Patient gelegten Bypässe

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)	Kontrollgruppe (n=160)
Mittelwert	2,6 ±0,9	2,3 ±1,0	2,7 ±1,1
Minimum	1	1	1
Maximum	5	4	6

3.2.2 Kreislaufunterstützung

Kam es im Vorfeld der Operation oder im OP zu insuffizienter Herztätigkeit, musste bei einigen Patienten zu Hilfsmitteln gegriffen werden. Rund ein Fünftel aller Patienten erhielt perioperativ Unterstützung durch die intraaortale Ballonpumpe, dies betraf in der DES-Gruppe 21,7%, in der BMS-Gruppe 17,6% und

in der Kontrollgruppe 23,8%. In letzteren beiden Gruppen wurde zusätzlich bei 8,8 bzw. 0,6% Unterstützung durch extrakorporale Membranoxygenierung benötigt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit einem p-Wert von 0,088 nicht signifikant, aber tendenziell unterschiedlich.

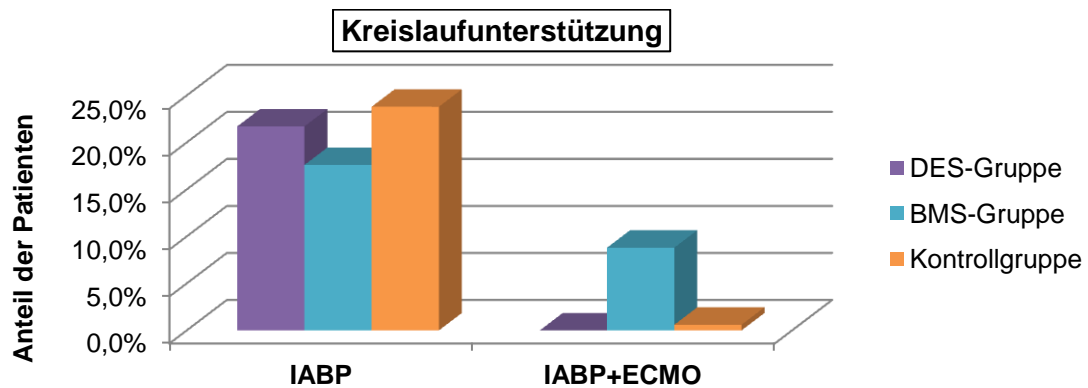


Abb. 3.23: Anteil der Patienten mit perioperativer Kreislaufunterstützung

Tab. 3.12: perioperative Kreislaufunterstützung

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)	Kontrollgruppe (n=160)
IABP (n (%))	5 (21,7)	6 (17,6)	38 (23,8)
IABP+ECMO (n (%))	-	3 (8,8)	1 (0,6)

3.2.3 OP-Komplikationen

Bei der Bypass-Operation am offenen Herzen kam es im gesamten Kollektiv relativ häufig zu Komplikationen. Sie sollen an dieser Stelle differenzierter betrachtet und zwischen den Gruppen verglichen werden.

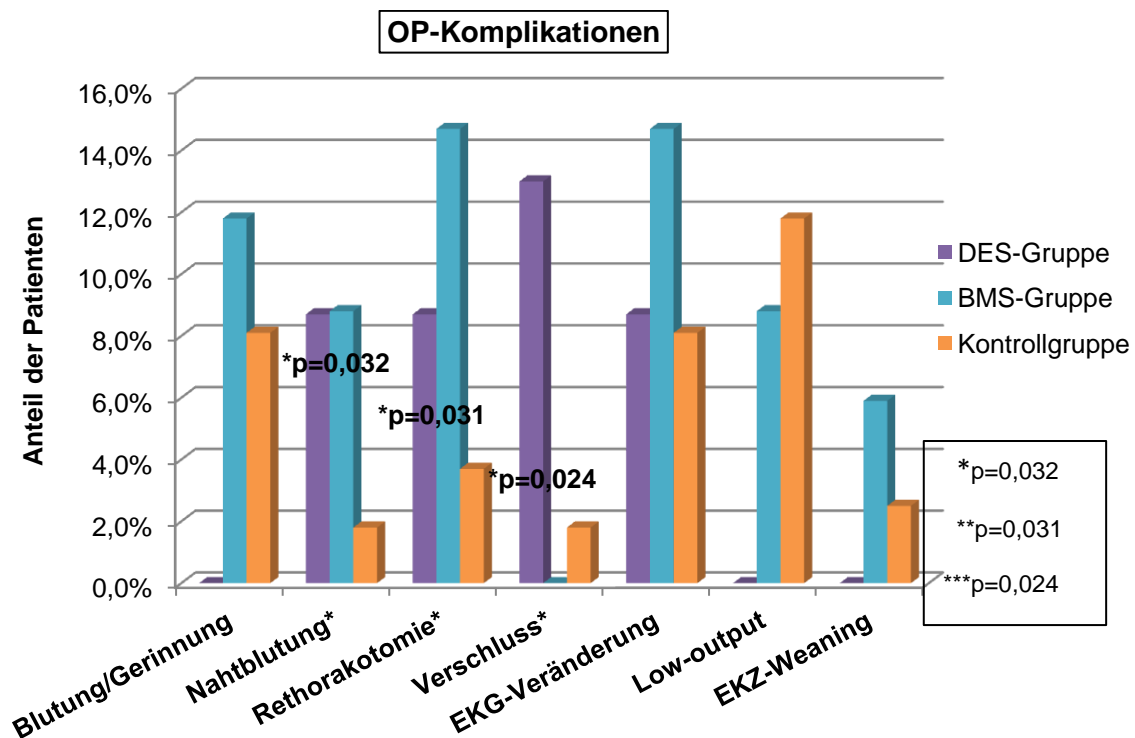


Abb. 3.24: Anteil der am häufigsten vorgekommenen OP-Komplikationen

Kleinere Blutungsprobleme konnten aufgrund von Gerinnungsschwierigkeiten oder aufgrund von chirurgischen Komplikationen wie Nahtblutungen, deren Ursachen wiederum mannigfaltig sein konnten, entstehen. Diese konnten ohne größeren Aufwand behoben werden, sollen hier aber dennoch mit Erwähnung finden.

So traten bei 8,7% der DES-Patienten solche chirurgisch bedingten Schwierigkeiten auf, bei 11,8% der BMS-Patienten gerinnungs- und bei 8,8% chirurgisch bedingte, in der Kontrollgruppe dasselbe zu 8,1 bzw. 1,8%. Chirurgisch

bedingte Blutungsprobleme traten somit in den Stent-Gruppen mit $p=0,032$ signifikant häufiger auf.

Ebenfalls signifikant häufiger kam es in den Stent-Gruppen zu schwerwiegenden Blutungen, teilweise mit Perikardtamponaden, dass der Thorax nach abgeschlossener Operation zur Revision wiedereröffnet werden musste (Rethorakotomie, $p=0,031$). In der Kontrollgruppe musste in 3,7% der Fälle revidiert werden, in der DES-Gruppe in 8,7% und in der BMS-Gruppe sogar in 14,7% der Fälle.

Bei 13,0% der DES-Patienten trat postoperativ ein Verschluss eines frischen Bypasses auf, dies wurde durch eine Herzkatheteruntersuchung gesichert. In den anderen Gruppen kam es zu keinem Gefäßverschluss (BMS-Gruppe) bzw. bei nur 1,8% der Patienten. Auch hier liegt mit $p=0,024$ ein signifikanter Unterschied vor.

Perioperativ erlitten einige Patienten ein sogenanntes Low-Output-Syndrom, das bedeutet eine Minderung der kardialen Kontraktilität durch den intrakardialen Eingriff, was beispielsweise durch erhöhte Katecholamingabe oder Einsatz einer IABP behandelt wurde. Dieses wurde bei 8,8% der BMS-Patienten und 11,8% der Kontrollgruppe festgestellt.

Die Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation bereitete ebenfalls nur in den beiden letztgenannten Gruppen Schwierigkeiten und zwar bei 5,9 bzw. 2,5% der Patienten.

Relativ häufig kam es zu EKG-Veränderungen, meist vorübergehendem Vorhofflimmern, seltener zu neu aufgetretenen Infarkten mit ST-Hebungen (s. unten, Tab. 3.18) oder Kammerflimmern. Sie traten zu 8,7% in der DES-Gruppe, zu 14,7% in der BMS-Gruppe und zu 8,1% in der Kontrollgruppe auf. Ischämiezeichen im EKG sollen weiter unten noch einmal differenzierter betrachtet werden.

Zu systemischen Reaktionen kam es bei 4,3% der Patienten mit medikamentenbeschichteten Stents und bei 3,1% der Kontrollgruppe. Hierunter sind SIRS (systemisches inflammatorisches Response-Syndrom) und auch inflammatorische Reaktionen der Lunge sowie das ARDS zusammengefasst.

Bei 1,3% der Patienten der Kontrollgruppe wurde der Thorax erst sekundär verschlossen.

Ein Patient aus der Kontrollgruppe überlebte die Operation nicht.

Tab. 3.13: Durch die Operation entstandene Komplikationen

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)	Kontroll- gruppe (n=160)	p-Wert
Blutung/Gerinnung (n (%))	0 (-)	4 (11,8)	13 (8,1)	0,298
Nahtblutung (n (%))	2 (8,7)	3 (8,8)	3 (1,8)	0,032
Rethorakotomie (n (%))	2 (8,7)	5 (14,7)	6 (3,7)	0,031
Verschluss (n (%))	3 (13,0)	0 (-)	3 (1,8)	0,024
Low output (n (%))	0 (-)	3 (8,8)	19 (11,8)	0,232
EKZ-Weaning-Probleme (n (%))	0 (-)	2 (5,9)	4 (2,5)	0,343
EKG-Veränderung (n (%))	2 (8,7)	5 (14,7)	13 (8,1)	0,487
SIRS/Lunge (n (%))	1 (4,3)	0 (-)	5 (3,1)	0,483
Sek. Thx-Verschluss (n (%))	0 (-)	0 (-)	2 (1,3)	-
Tod (n (%))	0 (-)	0 (-)	1 (0,6)	-

3.2.4 Transfusion

Während einer Bypass-Operation kann es unter Umständen zu solch ausgeprägten Blutungen kommen, dass Transfusions-Präparate gegeben werden müssen. Bei den Patienten dieser Studie wurden Konserven von fresh frozen plasma (FFP), Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (EK, TK) gegeben.

Die im folgenden angegebenen Einheiten bezeichnen Mengen von je 250 ml FFP und EK und 200 ml TK.

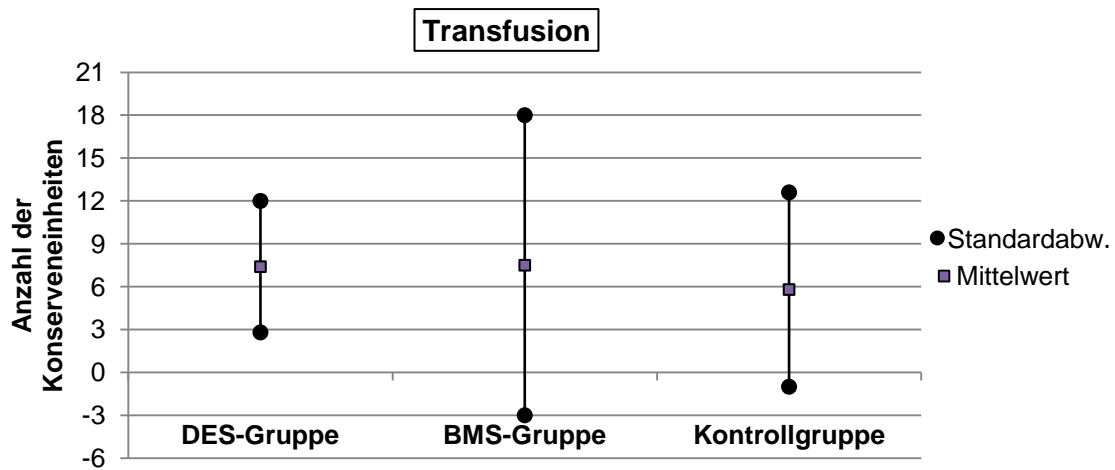


Abb. 3.25: Mittlere Anzahl der gegebenen Konserven, FFP, EK und TK summiert, mit SD

Ein Patient der DES-Gruppe erhielt insgesamt durchschnittlich $7,4 \pm 4,6$, gestreut von 0 bis höchstens 15, aufgeteilt in $4,0 \pm 3,0$ mal FFP (0 - 9), $2,6 \pm 2,0$ EK (0 - 6) und $0,7 \pm 0,8$ TK (0 - 2). In der BMS-Gruppe wurden summiert sechs bis 57 Einheiten verabreicht mit einer mittleren Anzahl von $7,5 \pm 10,5$. FFP wurde hier im Durchschnitt $4,1 \pm 5,6$ mal gegeben (0 - 29), EK $2,6 \pm 4,6$ mal (0 - 25) und TK $0,8 \pm 1,0$ mal (0 - 3). In der Kontrollgruppe verteilte sich die Summe von $5,8 \pm 6,8$ (0 - 56) auf $3,0 \pm 3,9$ mal FFP (0 - 31), $1,9 \pm 2,5$ EK (0 - 21) und $0,8 \pm 1,2$ TK (0 - 8). Statistisch lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen.

Tab. 3.14: Konservenanzahl

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)	Kontrollgruppe (n=160)	p-Wert
FFP	4,0 ±3,0	4,1 ±5,6	3,0 ±3,9	0,112
Min	0	0	0	
Max	9	29	31	
EK	2,6 ±2,0	2,6 ±4,6	1,9 ±2,5	0,154
Min	0	0	0	
Max	6	25	21	
TK	0,7 ±0,8	0,8 ±1,0	0,8 ±1,2	0,995
Min	0	0	0	
Max	2	3	8	
Summe	7,4 ±4,6	7,5 ±10,5	5,8 ±6,8	0,121
Min	0	0	0	
Max	15	57	56	

3.3 Postoperative Daten

3.3.1 Beatmung und Intensivliegezeit

Als postoperative Daten werden zunächst die unmittelbaren operationsbedingten Auswirkungen betrachtet, danach Änderungen im Vergleich zu präoperativ vorliegenden Beobachtungen und Daten.

Die einzelnen Patienten mussten nach der Operation unterschiedlich lange beatmet werden und auf der Intensivstation verbleiben, wie folgende Abbildungen zeigen:

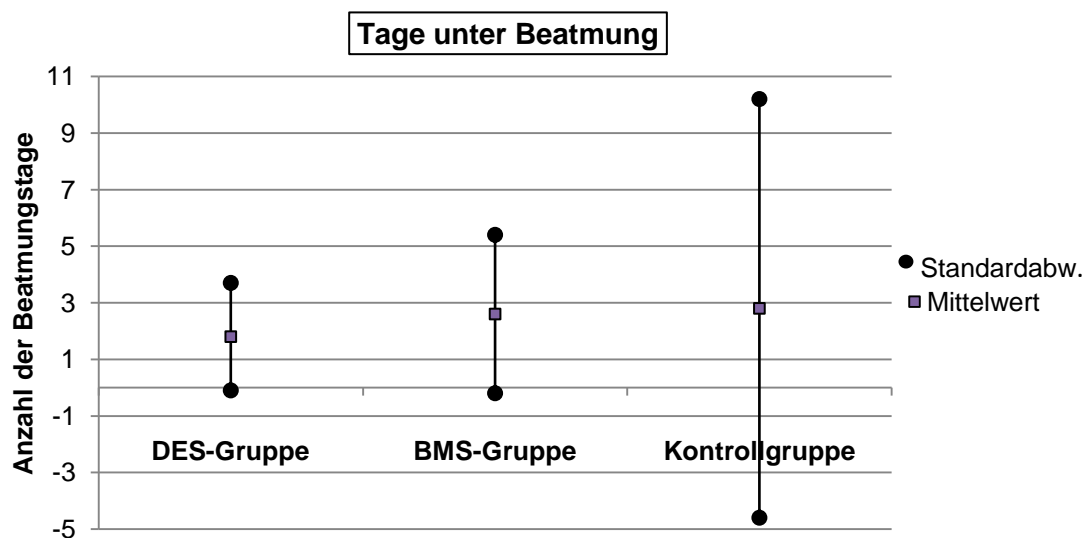


Abb. 3.26: Anzahl der Tage unter Beatmung, Mittelwert und Standardabweichungen

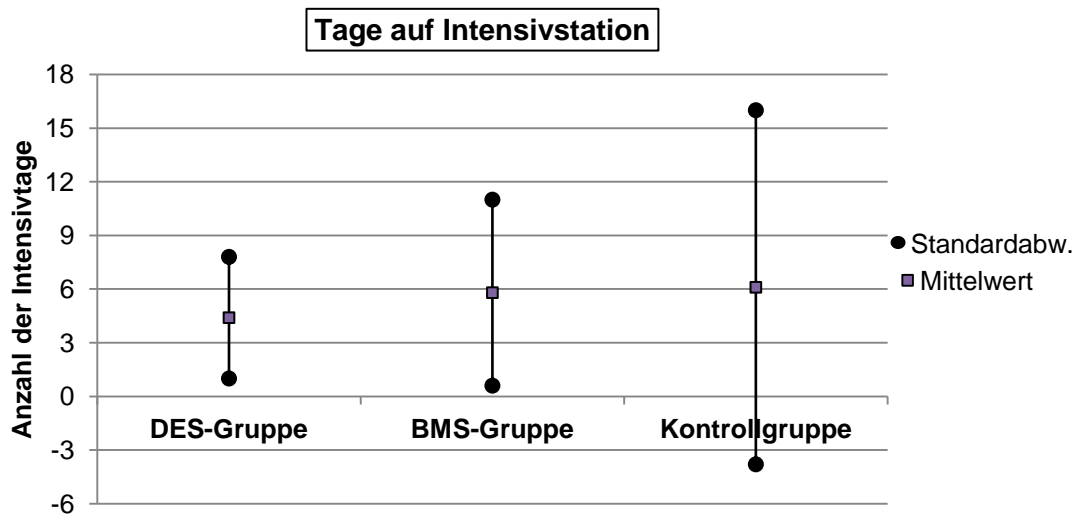


Abb. 3.27: Anzahl der Tage auf der Intensivstation, Mittelwert und Standardabweichung

Die mittlere Beatmungsdauer betrug in der DES-Gruppe $1,8 \pm 1,9$ Tage, wobei die Beatmung frühestens am selben Tag und spätestens am achten Tag nach der Operation beendet wurde. In der BMS-Gruppe wurde höchstens bis zum zwölften Tag beatmet, im Mittel $2,6 \pm 2,8$ Tage und in der Kontrollgruppe $2,8 \pm 7,4$ Tage, wobei ein Patient noch am 66. Tag postoperativ beatmet wurde.

Etwas länger verblieben die Patienten im Durchschnitt auf der Intensivstation, obwohl es auch in allen Gruppen Patienten gab, die diese bereits nach einigen Stunden wieder verlassen konnten. Die mittlere Verweildauer betrug in der DES-Gruppe $4,4 \pm 3,4$ Tage, mit einem Höchstwert von 13 Tagen, in der BMS-Gruppe $5,8 \pm 5,2$ Tage, hier maximal 23, und in der Kontrollgruppe $6,1 \pm 9,9$ Tage, mit dem selben Ausreißer von 67 Tagen wie oben.

Laut Kruskal-Wallis-Test ist die beschriebene Verteilung in den Gruppen etwa gleich.

Tab. 3.15: Mittlere Anzahl der Tage unter Beatmung und auf der Intensivstation

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)	Kontrollgruppe (n=160)	p-Wert
Beatmungstage	1,8 ±1,9	2,6 ±2,8	2,8 ±7,4	0,218
Min	1	1	1	
Max	8	12	66	
Intensivtage	4,4 ±3,4	5,8 ±5,2	6,1 ±9,9	0,293
Min	1	1	1	
Max	13	23	67	

3.3.2 Veränderung von EKG und Laborwerten

Bei den meisten Patienten wurde sowohl prä- als auch postoperativ bei Aufnahme auf die Intensivstation ein EKG angefertigt. Somit können eventuelle Verbesserungen oder auch während der Operation entstandene Verschlechterungen festgestellt werden.

Es gab Patienten, die vor wie nach der Operation ein normales EKG aufwiesen. Dies war bei 16,7% der DES-Gruppe, 15,4% der BMS-Gruppe und 20,7% der Kontrollgruppe der Fall.

Bei einigen Patienten sind Erregungsrückbildungsstörungen (ERBS) wie T-Negativierungen oder ST-Streckensenkungen zurückgegangen. So bei 16,7% in der DES-Gruppe, 19,4% in der BMS-Gruppe und 7,4% in der Kontrollgruppe. ST-Streckenhebungen sind bei 16,7% in der DES-, 11,5% in der BMS- und 15,7% in der Kontrollgruppe zurückgegangen. In den meisten Fällen haben sich bestehende ERBS und ST-Streckenhebungen nicht verändert, wie bei 33,3 bzw. 5,6% der DES-Patienten, 19,2 bzw. 23,1% der BMS und 34,7 bzw. 12,4% der Patienten in der Kontrollgruppe.

Bei manchen Patienten stellten sich die postoperativ angefertigten EKGs allerdings auch als ungünstiger heraus als die präoperativen. Bei 11,1% der DES-Patienten

kam es zu vorher nicht vorhandenen ST- Streckenhebungen, bei 3,8% der BMS-Patienten zu neuen ERBS und bei 7,7% zu neuen ST-Streckenhebungen, in der Kontrollgruppe bei 8,3% zu neuen ERBS und bei 0,8% zu neuen ST-Streckenhebungen. Dies bedeutet einen signifikant höheren Anteil der neuen ST-Hebungen in den Stent-Gruppen ($p=0,024$).

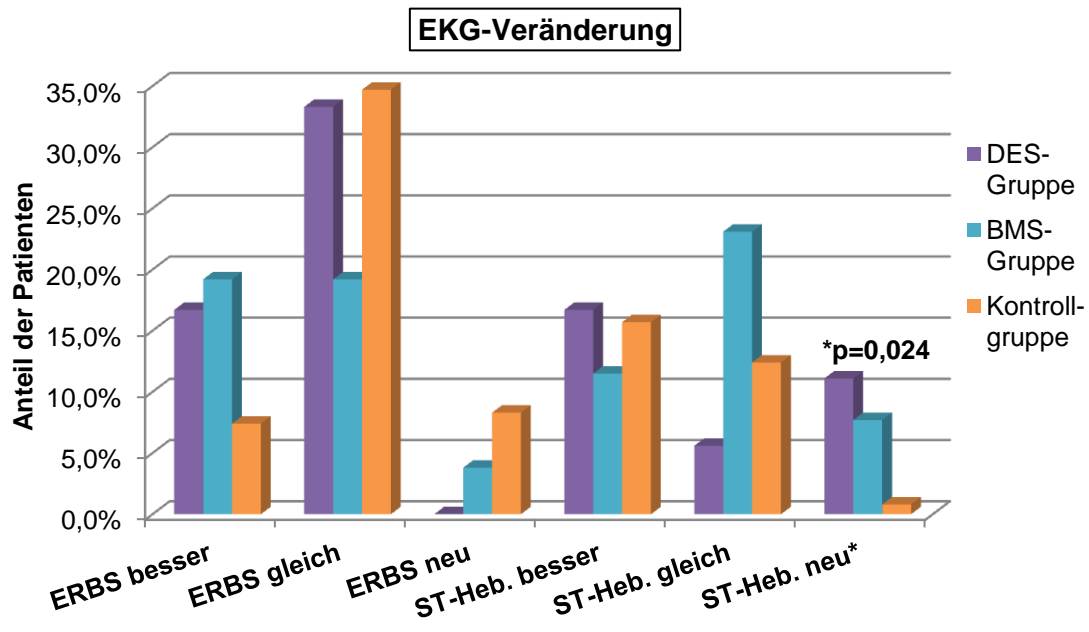


Abb. 3.28: Anteile der Patienten mit post- zu präoperativen Veränderungen von Erregungsrückbildungsstörungen im EKG

Tab. 3.16: Veränderung des EKGs im Bezug zum letzten präoperativen EKG, Anteil der Patienten in Prozent

	DES-Gruppe (n=18)	BMS-Gruppe (n=26)	Kontrollgruppe (n=121)
keine Auffälligkeiten (n (%))	3 (16,7)	4 (15,4)	25 (20,7)
ERBS zurückgegangen (n (%))	3 (16,7)	5 (19,2)	9 (7,4)
ST-Heb. Zurückgegangen (n (%))	3 (16,7)	3 (11,5)	19 (15,7)
ERBS geblieben (n (%))	6 (33,3)	5 (19,2)	42 (34,7)
ST-Heb. geblieben (n (%))	1 (5,6)	6 (23,1)	15 (12,4)
neue ERBS (n (%))	0 (-)	1 (3,8)	10 (8,3)
neue ST-Hebungen (n (%))	2 (11,1)	2 (7,7)	1 (0,8)

Zur Diagnostik der ischämischen Herzbeschwerden wurden neben dem EKG verschiedene Laborparameter herangezogen. Leider sind die Daten nicht vollständig, deshalb werden hier nur die drei am häufigsten abgenommenen Enzyme ausgewertet, die an sich jedoch zu den aussagekräftigsten gehören. Meistens wurde die Gesamt-CK (Kreatinkinase, Referenzwert <180 U/l bei 37°C) bestimmt, hier liegt der Differenzwert von zwölf DES-, 19 BMS- und 100 Kontrollgruppen-Patienten vor. Ihr Isoenzym CK-MB (Referenzwert <15 U/l bei 37°C) wurde sowohl prä- als auch postoperativ bei sechs Patienten in der DES, acht in der BMS- und 43 in der Kontrollgruppe bestimmt, Troponin I (Referenzwert >0,1 ng/ml) bei vier, zehn und 44 Patienten. Die p-Werte werden hier zwar angegeben, sind aber aufgrund des Datenmangels wenig aussagekräftig.

Der Differenzwert wurde berechnet, indem der präoperative Wert vom Wert des zweiten postoperativen Tages abgezogen wurde. So bedeuten negative Werte ein zurückgehen des pathologischen Wertes, positive einen Anstieg.

In der Gruppe der Patienten mit beschichteten Stents stieg die CK im Durchschnitt um 606 ±914 U/l an, dabei reichten die Werte von Besserungen um 717 U/l bis Verschlechterungen um 2923 U/l. Die mittlere CK-MB-Änderung betrug hier -25,5

$\pm 37,9$ U/l, CK-MB-Werte sind also zurückgegangen, und reichte von -68,0 bis 29,8 U/l. In den vier gemessenen Fällen betrug die Änderung der Troponin-Werte 89,1 $\pm 172,1$ ng/ml, mit einer Spannweite von -2,6 bis 347,2 ng/ml.

Die CK-Werte stiegen in der Gruppe mit unbeschichteten Stents durchschnittlich um 863 ± 828 U/l. Die Differenzbeträge reichen hier von -524 bis 3355 U/l, Troponin-Werte um 34,7 $\pm 37,5$ ng/ml (-8,4 bis 100 ng/ml). CK-MB-Werte sanken um mittlere -31,3 $\pm 94,0$ U/l (-238,0 bis 63,7 U/l).

In der Kontrollgruppe nahmen die Ausmaße der CK-Wert-Änderung Werte von -4328 bis 32718 U/l an, das bedeutet einen Durchschnitt von 1171 ± 4042 U/l. Auch hier sanken die CK-MB-Werte. Die Änderung betrug -33,4 $\pm 98,6$ U/l, von -327 bis 380 U/l. Das Troponin stieg um mittlere 5,4 $\pm 24,0$ ng/ml, von -49,0 bis 125,7 ng/ml.

Die Differenzbeträge der Troponin-Werte sind im Durchschnitt in der Kontrollgruppe statistisch gesehen signifikant niedriger, beschreiben also eine perioperativ höhere Verbesserung des Troponinwertes.

Tab. 3.17: Änderung von Laborwerten in (CK und CK-MB in U/l, Troponin I in ng/ml)

	DES-Gruppe	BMS-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
CK	606 ± 914	863 ± 828	1171 ± 4042	0,318
-Min	-717	-524	-4382	
-Max	2923	3355	32718	
CK-MB	-25,5 $\pm 37,9$	-31,3 $\pm 94,0$	-33,4 $\pm 98,6$	0,641
-Min	-68,0	-238,0	-327,0	
-Max	29,8	63,7	380,0	
Trop. I	89,1 $\pm 172,1$	34,7 $\pm 37,5$	5,4 $\pm 24,0$	0,020
-Min	-2,6	-8,4	-49,0	
-Max	347,2	100,0	125,7	

3.3.3 Postoperative Gerinnungshemmung

Zum Abschluss der kurzfristigen postoperativen Daten soll noch ein Blick auf die Thrombozytenaggregationshemmung geworfen werden. Nach der Bypass-Operation wurden alle Patienten mit gerinnungshemmender Medikation verlegt oder entlassen. Jeder Patient bekam mindestens ein Präparat, maximal drei gleichzeitig, im Schnitt $1,7 \pm 0,6$ in der DES-Gruppe, $1,6 \pm 0,7$ in der BMS-Gruppe und $1,4 \pm 0,5$ in der Kontrollgruppe.

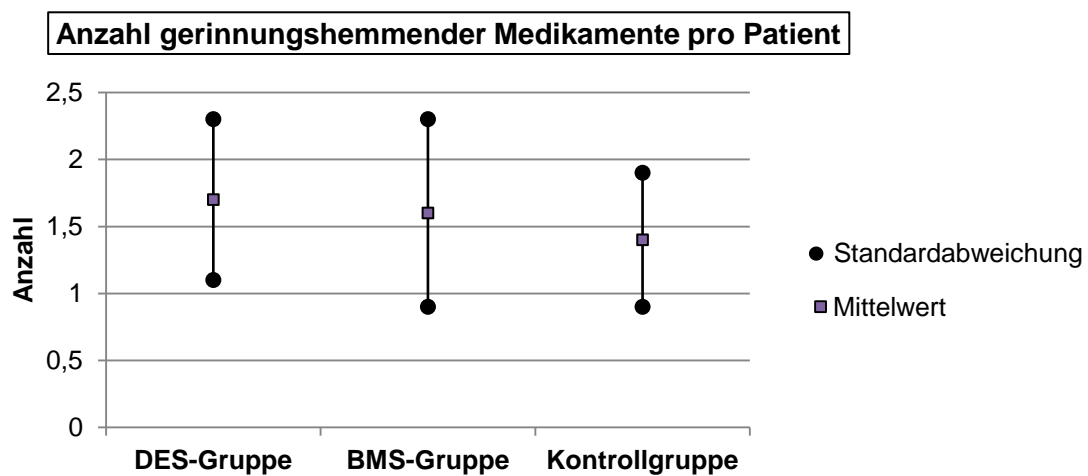


Abb. 3.29: Durchschnittliche Anzahl der verschiedenen gerinnungshemmenden Präparate pro Patient, +/- SD

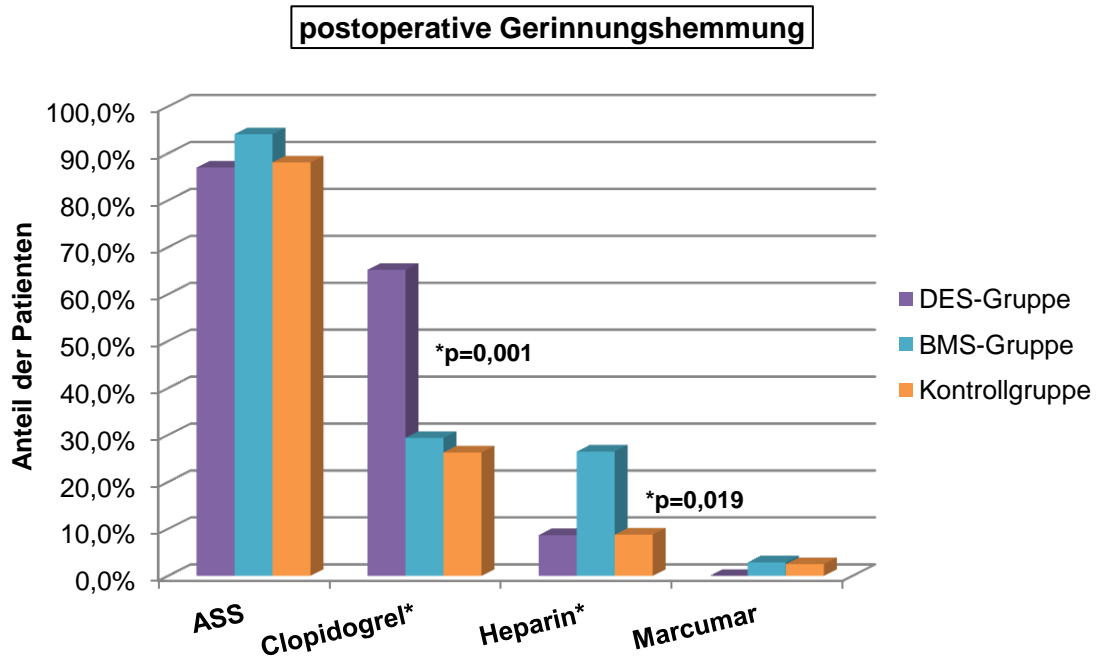


Abb. 3.30: Bei Entlassung verordnete gerinnungshemmende Medikamente

ASS-Präparate bekamen jetzt 87,0% der DES-Patienten, 94,1% der BMS-Patienten und 88,1% der Patienten in der Kontrollgruppe. Größere- signifikante- Unterschiede herrschen bei der Verteilung der Patienten unter Clopidogrel-Einnahme, diese haben einen Anteil von 65,2% in der DES-Gruppe, nur 29,4% in der BMS- und 26,3% in der Kontrollgruppe ($p=0,001$). Heparin wurde dagegen mit 26,5% signifikant häufiger in der BMS-Gruppe gegeben, gegenüber 8,7% in der DES und 8,8% in der Kontrollgruppe ($p=0,019$). In einigen wenigen Fällen wurde auch Marcumar verordnet, bei 2,9% in der BMS- und 2,5% in der Kontrollgruppe.

Tab. 3.18: Antikoagulation bei Verlegung, Anteil der Patienten in Prozent und mittlere Summe der verschiedenen antikoagulativen Präparate je Patient

	DES-Gruppe	BMS-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
ASS	87,0	94,1	88,1	0,569
Clopidogrel	65,2	29,4	26,3	0,001
Heparin	8,7	26,5	8,8	0,019
Marcumar	-	2,9	2,5	1,000
Summe	1,7 ±0,6	1,6 ±0,7	1,4 ±0,5	0,018

3.4 Langzeit-Follow-up

Für das Follow-up nach drei bis fünf Jahren nach Operation wurden Fragebögen bezüglich des aktuellen Gesundheitsstandes aller Patienten an die weiterbehandelnden Hausärzte und Kardiologen verschickt (s. Anhang). Teilweise oder vollständig ausgefüllte Fragebögen kamen jedoch nur über 34,4% (n=55) der Patienten in der Kontrollgruppe, 41,2% (n=14) der BMS-Patienten und 30,4% (n=7) der DES-Patienten zurück. Einige Ärzte gaben auch den Tod ihrer Patienten an, aufgrund der insuffizienten Datenlage findet sich die Statistik hierzu im Anhang. Die folgenden Angaben beziehen sich also nur auf den Teil der lebenden Patienten, über die ein Feedback erhalten wurde, und nicht auf das Gesamtkollektiv.

3.4.1 Allgemeinzustand und Einstufung der Herzkrankheit

Zur Angabe des Allgemeinzustandes standen drei Auswahlmöglichkeiten zur Verfügung: gut, mäßig und schlecht. Die häufigste Angabe war "gut", bei 71,4% der DES-Patienten, 57,1% der BMS-Patienten und 78,2% der Patienten aus der Kontrollgruppe. In mäßigem Allgemeinzustand befinden sich nach Angaben der befragten Ärzte 14,3% der DES-Patienten, 35,7% der BMS-Patienten und 16,4% der Kontrollgruppen-Patienten, in schlechtem keiner.

In einem besseren kardialen Zustand als Stadium I nach NYHA befinden sich 9,1% der Patienten in der Kontrollgruppe. Der Rest verteilt sich auf 40,0% in Stadium I, 25,5% in Stadium II und 5,5% in Stadium III. In der DES-Gruppe verteilen sich die Patienten, über die in diesem Punkt Angaben gemacht wurden, jeweils zur Hälfte auf Stadium I und II (n=2, je 28,6%), in der BMS-Gruppe sind die Stadien I bis III zu 21,4%, 57,1% und 7,1% vertreten. Bei keinem Patienten wurde Stadium IV angegeben.

AP-Beschwerden treten bei 57,1% der DES-, 50,0% der BMS- und 50,9% der Patienten der Kontrollgruppe laut weiterbehandelnder Ärzte seit der Bypass-Operation nie auf. Jeweils 14,3% in der DES-Gruppe klagen über seltene und häufige Angina-pectoris-Beschwerden, dabei reicht die Stärke der Beschwerden

von CCS 0 bei 71,4% über CCS 1 bei 14,3% bis CCS 2 bei ebenfalls 14,3%. Die seltenen AP-Beschwerden bei 42,9% der BMS-Patienten verteilen sich auf Stärken von 0 bis 3 nach CCS-Klassifikation, mit 0 bei 57,1%, 1 bei 14,3%, 2 und 3 bei jeweils 7,1%. In der Kontrollgruppe finden sich bei 38,2% der Patienten selten und bei 3,6% oft AP-Beschwerden. Hier liegen Ausprägungen von CCS 0 bei 47,3%, CCS 1 bei 23,6% und CCS 2 bei 10,9% bei den Patienten mit Beschwerden vor.

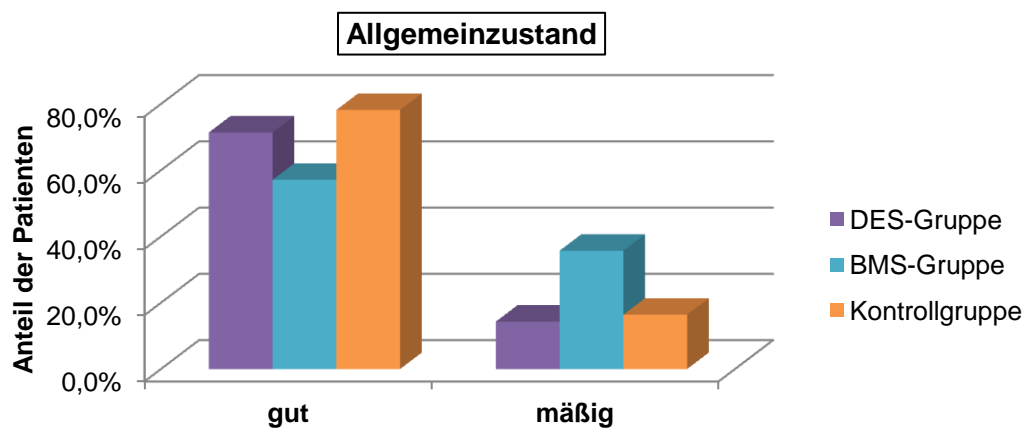


Abb. 3.31: Allgemeinzustand der Patienten

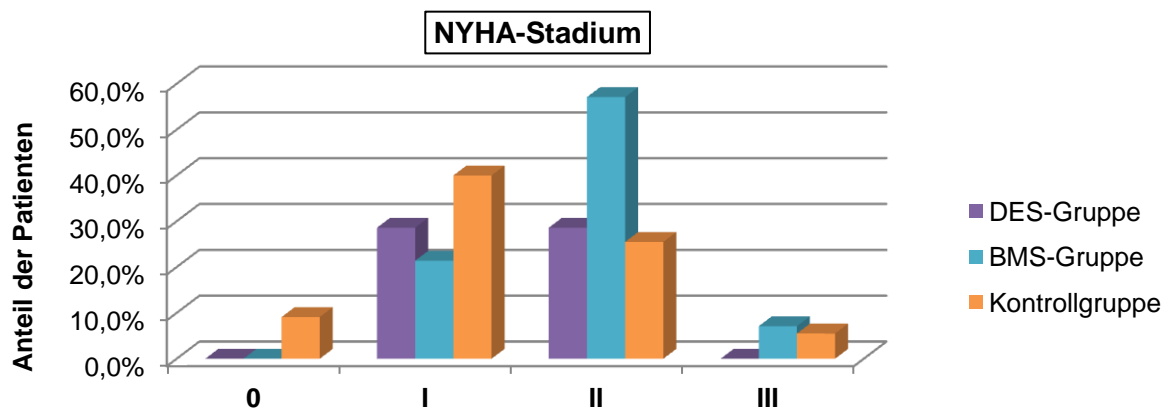


Abb. 3.32: Verteilung der NYHA-Stadien

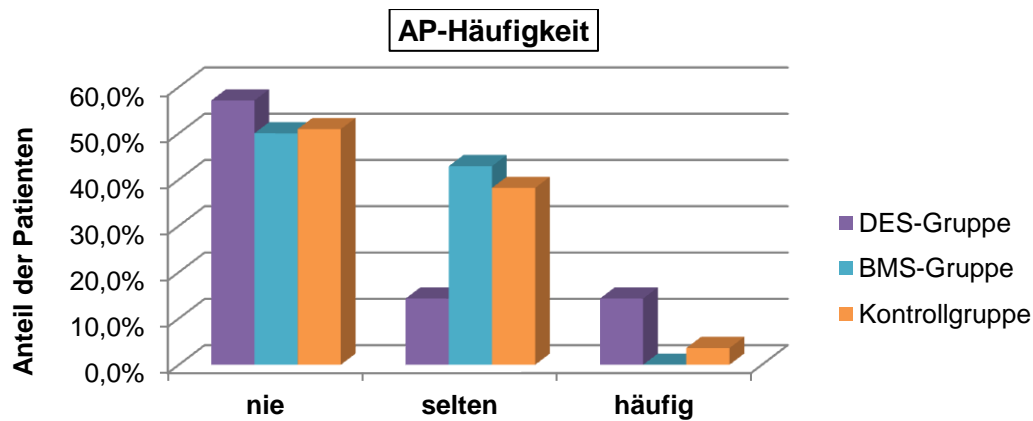


Abb. 3.33: Häufigkeit von AP-Beschwerden

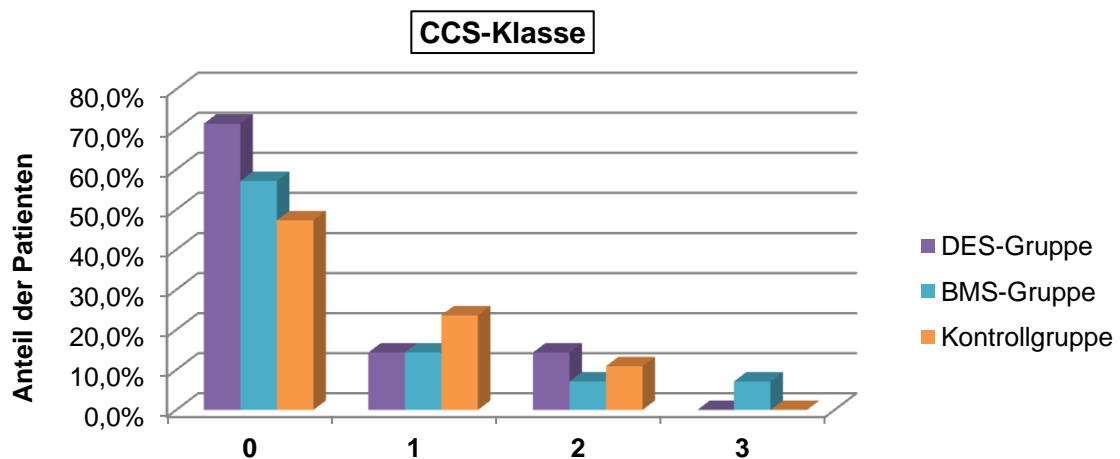


Abb. 3.34: Verteilung der Häufigkeit der CCS-Klassen

3.4.2 Pathologische kardiale Symptome

Als Symptome, die auf eine Herzinsuffizienz hindeuten, wurden im Follow-up-Bogen Dyspnoe, Schwindel, Synkopen, Stauungsleber, Beinödeme und Rhythmusstörungen abgefragt, außerdem um die Angabe der aktuellen linksventrikulären Auswurfleistung gebeten.

Die im letzten UKG gemessene EF ist bei jeweils einem Patienten mit beschichtetem Stent normal, grenzwertig und reduziert. In der BMS-Gruppe ist die EF bei 28,6%, also vier Patienten, normal und bei zweien (14,3%) grenzwertig. In

der Kontrollgruppe finden sich 23,6% normale, 3,6% grenzwertige und 7,3% reduzierte EF.

Für die DES-Gruppe geben die weiterbehandelnden Ärzte in 14,3% der ausgefüllten Fragebögen für den Zeitraum nach der Operation Schwindel, in 42,9% Dyspnoe bei schwerer und in 14,3% Dyspnoe bei leichter Belastung an.

In der BMS-Gruppe findet sich Schwindel bei 21,4%, Synkopen bei 7,1%, Beinödeme bei 42,9%, Rhythmusstörungen bei 21,4% und leichte Dyspnoe bei 71,4% der Patienten.

Auch in der Kontrollgruppe leiden einige Patienten postoperativ an den genannten Symptomen. Bei 16,4% kommt Schwindel vor, bei 1,8% Synkopen, bei 14,5% Beinödeme, bei 9,1% Rhythmusstörungen, bei 47,3% Dyspnoe bei schwerer Belastung und bei 12,7% Dyspnoe bereits bei leichter Belastung.

Eine Stauungsleber wurde bei keinem Patienten gefunden.

Tab. 3.19: Kardiologische Symptome

	DES- Gruppe (n=7)	BMS- Gruppe (n=14)	Kontroll- gruppe (n=55)
Aktuelle EF - normal (n (%))	1 (14,3)	4 (28,6)	13 (23,6)
- grenzwertig (n (%))	1 (14,3)	2 (14,3)	2 (3,6)
- reduziert (n (%))	1 (14,3)	0 (-)	4 (7,3)
Schwindel (n (%))	1 (14,3)	3 (21,4)	9 (16,4)
Synkopen (n (%))	-	1 (7,1)	1 (1,8)
Beinödeme (n (%))	-	6 (42,9)	8 (14,5)
Rhythmusstörungen (n (%))	-	3 (21,4)	5 (9,1)
Dyspnoe			
- bei schwerer Belastung (n (%))	3 (42,9)	10 (71,4)	26 (47,3)
- bei leichter Belastung (n (%))	1 (14,3)	0 (-)	7 (12,7)

3.4.3 Ereignisse nach der Bypass-Operation

Vereinzelt sind in den Fragbögen kardiale und andere Ereignisse für den Zeitraum nach der Operation angegeben. Nach Myokardinfarkt wurde explizit gefragt, dieser kam jedoch genauso wie eine Bypass-Nachintervention nicht vor. Aber es wurden bei einem BMS-Patienten und bei drei Patienten der Kontrollgruppe insuffiziente bzw. verschlossene Bypässe festgestellt.

Stentverschluss fand bei jeweils einem Patienten der beiden Stent-Untergruppen statt, neue Gefäßstenosen entstanden bei einem BMS-Patienten und bei sechs Patienten aus der Kontrollgruppe.

Auf die erneuten Verschlüsse hin wurde bei einem Patienten der DES-Gruppe ein neuer Stent implantiert, ob es sich wiederum um einen beschichteten handelt, ist unbekannt. In der BMS-Gruppe wurde bei vier Patienten eine PTCA durchgeführt, wobei bei nur einem Patienten ein Stenting angegeben ist, und in der Kontrollgruppe wurde bei sechs Patienten eine PTCA durchgeführt, fünf davon bekamen sicher einen Stent, einer davon beschichtet, die anderen unbekannter Art.

Desweiteren ist für einen Patienten aus der Kontrollgruppe eine globale Dekompensation des Herzens angegeben, für einen weiteren ein Apoplex und für einen Patienten aus der BMS-Gruppe eine TIA.

Unter "Sonstiges" sind in Tab. 3.20 eine Lungenembolie in der DES-Gruppe, ein Magenkarzinom in der BMS-Gruppe und eine paVK und eine neue Niereninsuffizienz in der Kontrollgruppe zusammengefasst.

Wurde für eines der genannten Ereignisse ein genauer Zeitpunkt angegeben, so befand sich dieser in der Kontrollgruppe zwischen dem OP-Jahr und drei Jahre danach bei durchschnittlich $1,7 \pm 0,8$ Jahren und in der BMS-Gruppe ein bis vier Jahre nach Operation. durchschnittlich $2,3 \pm 1,6$ Jahren. Für Ereignisse in der DES-Gruppe ist kein genauer Zeitpunkt angegeben.

Tab. 3.20: Ereignisse nach OP

	DES-Gruppe (n=7)	BMS-Gruppe (n=14)	Kontrollgruppe (n=55)
Bypassinsuffizienz (n)	-	1	3
Stentverschluss (n)	1	1	-
neue Gefäßstenosen (n)	-	1	6
kardiale Dekompensation (n)	-	-	1
Apoplex/TIA (n)	-	1	1
Sonstiges (n)	1	1	2
Nachintervention PTCA			
-gesamt (n)	1	4	6
-mit Stenting (n)	1	1	5

3.4.4 Aktuelle UKG-Auffälligkeiten

Um möglichst viele Mittel zur Aufdeckung von kardialen Pathologien und Insuffizienzen zu nutzen, wurde in den Fragebögen auch um die Übermittlung der aktuellsten Herzecho-Untersuchungsergebnisse gebeten. Lediglich Ärzte der Patienten aus der BMS- und der Kontrollgruppe beschrieben daraufhin vereinzelt Auffälligkeiten bei ihren Patienten.

Bei jeweils einem Patienten der beiden Gruppen wurde eine Dilatation des linken Ventrikels dokumentiert, des linken Atriums bei zweien der Kontrollgruppe. Hypertrophie des linken Ventrikels bestand bei zwei Patienten der BMS- und bei vier Patienten der Kontrollgruppe.

Verminderte Wandbewegungen wurden bei jeweils zwei Patienten der Stent- und der Kontrollgruppe festgestellt, bei einem weiteren Patienten der Kontrollgruppe eine schwere diastolische Störung.

Bei einem Patienten der Kontrollgruppe ist ein nicht näher beschriebenes Aortenaneurysma angegeben.

Für einen Patienten der BMS- und drei der Kontrollgruppe sind außerdem vorbestehende Klappensklerosen beschrieben.

Tab. 3.21: Auffälligkeiten im UKG

	BMS-Gruppe (n=14)	Kontrollgruppe (n=55)
LV-Dilatation (n)	1	1
LA-Dilatation (n)	-	2
LV-Hypertrophie (n)	2	4
Hypokinesie (n)	2	2
diastolische Störung (n)	-	1
Aortenaneurysma (n)	-	1
Klappensklerose (n)	1	3

3.4.5 Langzeit-Thrombozytenaggregationshemmung

Abschließend soll wieder auf die antikoagulative Versorgung der Patienten eingegangen werden. In der Langzeit-Medikation spielt ASS in den zurückerhaltenen Fragebögen die größte Rolle. 81,8% der Patienten in der Kontrollgruppe, 71,4% der BMS- und 57,1% der DES-Patienten erhalten es. Genauso häufig wird in der DES-Gruppe mit 57,1% ein Clopidogrel-Präparat eingenommen. In den beiden anderen Gruppen sind es mit 14,3 bzw. 12,7% deutlich weniger. Auf die Frage, wie lange das Clopidogrel-Präparat noch eingenommen werden müsse, kam ausschließlich als Antwort "weiterhin" oder "dauerhaft", zu einem Zeitpunkt zwischen drei und fünf Jahren nach der Operation.

Im Gegensatz zu den Einnahmen vor oder kurz nach der Bypass-Operation, wird im Langzeit-Verlauf meist nur noch ein Präparat gegeben, maximal zwei als Kombination von Clopidogrel und ASS (28,6% DES-Gruppe, 9,3% Kontrollgruppe, 7,1% BMS-Gruppe) oder Clopidogrel und Marcumar (DES-Gruppe: n=1).

Die Verschreibung von Marcumar ist bei 28,6% der DES-Patienten, 7,1% der BMS-Patienten und 7,3% der Kontrollgruppen-Patienten der Fall.

Ein Patient der BMS-Gruppe erhält ein Kombinationspräparat aus Dipyridamol und ASS (Aggrenox®).

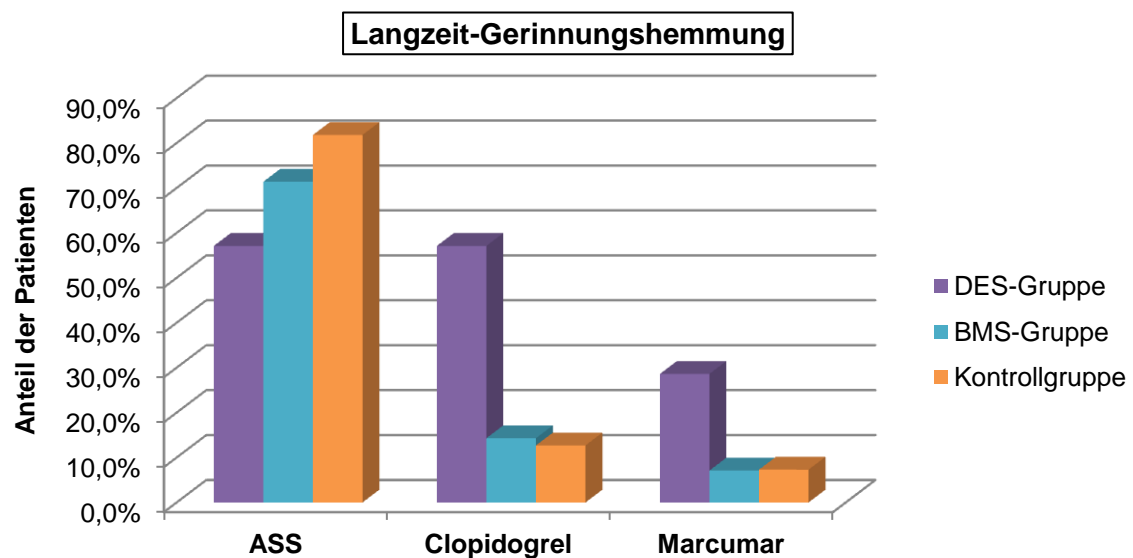


Abb.3.35: im Follow-up angegebene Einnahme von gerinnungshemmenden Präparaten

Tab. 3.22: Langzeit-Thrombozytenaggregationshemmung/Antikoagulation

	DES-Gruppe (n=7)	BMS-Gruppe (n=14)	Kontrollgruppe (n=55)
ASS	4 (57,1)	10 (71,4)	45 (81,8)
Clopidogrel	4 (57,1)	2 (14,3)	7 (12,7)
Marcumar	2 (28,6)	1 (7,1)	4 (7,3)
ASS+Dipyridamol	0 (-)	1 (7,1)	0 (-)

4 Diskussion

Notfallmäßige Stent-Implantation rettet unbestritten in vielen Fällen das Leben. Die als vergleichsweise kleiner Eingriff beliebte perkutane Koronarintervention ist inzwischen eine ausgereifte und zuverlässige Methode zur Rekanalisierung von verschlossenen Koronargefäßen. Wurden Stents in den Anfangszeiten der Stentimplantation bei einer Rate von ca. 25% an akuten und subakuten Stentthrombosen nur im Notfall eingesetzt [30], liegen frühe Stentthrombosen heutzutage in einem klinisch akzeptablen Bereich von etwa 1% [31]. So wird die perkutane Koronarintervention in Deutschland etwa sechsmal so häufig durchgeführt wie eine Bypassoperation [32]. Dennoch gilt auch jetzt noch als gefürchtetste Komplikation bei koronarer Stentimplantation die akute bzw. subakute Stentthrombose. Diese ist definiert durch ihr zeitliches Auftreten in den ersten 24 Stunden bzw. den ersten dreißig Tagen nach Intervention und nicht zuletzt deshalb so gefährlich, weil sie zu einem Myokardinfarkt mit einer hohen Mortalität von 30-45% führen kann [15, 33]. Ein weiterer Schwachpunkt ist, wie bereits eingangs erwähnt, die In-Stent-Restenose.

Als medikamentenbeschichtete Stents auf den Markt kamen, wurden sie mit großem Enthusiasmus begrüßt, da man dachte, nun außer effektiver Gefäßrevaskularisation auch verlängertes, Ereignis-freies Überleben mit einer geringeren Revaskularisierungsrate als bei BMS zu erreichen, ohne Patienten einer riskanten Operation am offenen Herzen unterziehen zu müssen. Frühe Stentthrombose liegt heute beim Einsatz von DES etwa im selben oder tendenziell niedrigeren Bereich als bei BMS [31, 34]. Zwei Studien aus den Anfangszeiten der DES zeigten sehr gute Ergebnisse zugunsten Sirolimus-freisetzender Stents, verglichen mit BMS, im Bezug auf kardial bedingten Tod, akuten Myokardinfarkt und erneute Interventionsspflichtigkeit sowie Intimahyperplasie der behandelten Koronararterie [35, 36]. Hier muss im Hinblick auf den inzwischen weit verbreiteten Einsatz im klinischen Alltag beachtet werden, dass beide Studien – randomisiert, multizentrisch und doppelblind – ausschließlich stabile Patienten mit einfachen de-novo-Läsionen in die Studien einschlossen.

In neueren Untersuchungen sah man sich mit der Problematik einer länger andauernden Thrombogenität konfrontiert. Durch Autopsien von DES- bzw. BMS-Patienten mit Stents, die älter als 30 Tage waren, wurden in der DES-Gruppe signifikant häufiger als in der BMS-Gruppe Prädilektionsstellen für Thrombosen wie geringe Endothelialisierung und persistierende Fibrinanlagerungen auf den Stents gefunden [37].

Das nicht-repräsentative Patientenkollektiv unserer Untersuchung weist in der DES-Gruppe präoperativ deutlich stärkere Tendenzen zu akuten und subakuten Stentthrombosen als in der anderen Gruppe auf. Ausreichende vergleichende Daten für sehr späte Stentthrombose, das heißt über ein Jahr nach Implantation, oder In-Stent-Restenose liegen von unseren Patienten nicht vor. Eine Metaanalyse 14 randomisierter klinischer Studien mit insgesamt fast 7000 Patienten in den USA mit Sirolimus- oder Paclitaxel-freisetzenden Stents vs. BMS sagt aus, dass die Inzidenz der sehr späten Stentthrombose zwar auch in den DES-Gruppen gering ist, sich dies aber signifikant von den BMS-Gruppen unterscheidet, in denen keine sehr späte Stentthrombose auftrat. So betrug die mittlere Zeitspanne von der Implantation bis zur Thrombose 15,5 bzw. 18 Monate in den Sirolimus- bzw. Paclitaxel-Gruppen, in den Vergleichsgruppen lediglich vier bzw. 3,5 Monate [38].

Im Allgemeinen ist die Datenlage zum Vergleich von DES und BMS kontrovers. Zeigen Studien einen Trend zu erhöhter Mortalität und akutem Myokardinfarkt im Langzeitverlauf bei DES-Patienten [39, 40], belegen andere eine erniedrigte Rate an kardiovaskulären Ereignissen und an erneuter Revaskularisierungspflichtigkeit der behandelten Koronarien (target-vessel revascularization, TVR) [40-43]. Auch die Aussage, die erniedrigte Rate an TVR wiege das gering erhöhte Risiko der Stentthrombose und des Myokardinfarktes auf, steht im Raum [19,40]. Das erhöhte Risiko für Stentthrombose durch unzureichende Endothelialisierung bei DES-Patienten scheint sich einer Studie nach 10,2 Monaten nach Implantation auszugleichen [44].

Ein eindeutiger Konsensus besteht darin, dass nach Implantation eines DES für einen längeren Zeitraum als nach BMS-Implantation doppelte Thrombozytenaggregationshemmung nötig ist, das heißt ASS- und üblicherweise Clopidogrel-Gabe, um frühe und späte Stentthrombosen zu vermeiden [45]. Eine

Kohortenstudie berichtet von wesentlich höherer Inzidenz an Stentthrombosen unter alltäglichen Umständen, außerhalb klinischer Studienbedingungen, verglichen mit den Ergebnissen aus klinischen Studien selbst. Prädiktoren für Stentthrombosen und die damit verbundenen Geschehnisse wie Myokardinfarkt und Tod sind demnach neben dem vorzeitigen Abbruch der Therapie mit doppelter Thrombozytenaggregationshemmung Nierenversagen, Läsionen an Bifurkationsstellen, Diabetes und niedrige EF [15]. Eine ähnliche Studie in den USA warnt ebenfalls vor der frühzeitigen Beendigung der Gabe von Thienopyridin-Derivaten. Dort implantierte man Patienten nach akutem MI DES. Patienten, die die Thienopyridintherapie vor Ablauf eines Monats abbrachen, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko in den nächsten elf Monaten zu versterben und mussten häufiger wieder stationär aufgenommen werden. Nebenbei stellt diese Studie fest, dass Therapieabbrecher häufig älter sind und einen niedrigeren sozialen Status haben [46].

In einer evidenzbasierten Analyse von 71 randomisierten Studien mit insgesamt fast 30 000 Patienten schlussfolgern Silber et al., dass die zu ASS zusätzliche Clopidogrelgabe allen Patienten für mindestens sechs Monate zukommen sollte, unter Abwägung individueller Risikofaktoren eventuell auch für ein Jahr oder länger [19], wobei es Stimmen gibt, die keinen besseren Schutz gegen Stentthrombosen durch länger als ein halbes bzw. ein Jahr dauernde Thrombozytenaggregationshemmung sehen [47, 48]. Von vielversprechenden moderneren Präparaten wie Prasugrel oder Ticagrelor verspricht man sich für die Zukunft besser steuerbare Thrombozytenaggregationshemmung mit Umgehung der Clopidogrelresistenz, die eine hohe Prävalenz von bis zu 25% zu haben scheint [49].

Desweiteren empfehlen Silber et al. den zurückhaltenden Einsatz von DES wegen des erhöhten Stentthromboserisikos und der erhöhten Blutungsgefahr durch die aggressive Plättchenhemmung bei Patienten mit geringer LV-Funktion, Niereninsuffizienz und „diffuser KHK mit Mehrgefäß-PCI“ und den Verzicht auf DES bei schlechter Compliance, demnächst geplanter OP, hohem Blutungsrisiko und besonders der strengen Indikation zu dauerhaften Antikoagulation mit beispielsweise Marcumar. Inwiefern dies in der Realität eingehalten wird, beliebt

fraglich. In unserer Untersuchung litten die wenigsten DES-Patienten unter einer Eingefäßerkrankung, bei mehr als der Hälfte handelte es sich um 3-Gefäß-KHK. Im Schnitt wurden zwei DES pro Patient implantiert, maximal sogar vier.

Worin die Datenlage der Stent-Patienten unserer Untersuchung, insbesondere die der DES-Gruppe, mit den allgemeinen Empfehlungen übereinstimmt, ist die aggressive Therapie zur Thrombozytenaggregationshemmung, prä- wie postoperativ. Etwa 90% der DES-Patienten nahmen präoperativ ASS, fast ebenso viele Clopidogrel ein. Betrachtet man daraufhin die vorgefallenen OP-Komplikationen, verwundert es nicht, dass es in den beiden Stentgruppen signifikant häufiger zu Blutungen bis hin zu blutungsbedingten Rethorakotomien kam. Ein weiterer Hinweis darauf, dass vorhergehende Stentimplantation ein Risikofaktor für Komplikationen einer Bypassoperation ist, sind die erhöhten Zahlen an Gefäßverschlüssen und postoperativ neu aufgetretenen ST-Hebungen.

Im Jahr 2010 veröffentlichten Bonaros et al. eine retrospektive Studie über die Anwendbarkeit von Risiko-Stratifizierungsmodellen bei Patienten, die einer Bypassoperation unterzogen wurden. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Tatsache, ob ihren Patienten vor der Operation eine elektive PCI zugekommen war. Anders als in unserer Untersuchung durfte der zeitliche Abstand zwischen PCI und Operation nicht mehr als zwei Jahre betragen und es handelte sich nicht ausschließlich um notfallmäßige Eingriffe. Als Ergebnisse werden erhöhte MACE-Rate (major adverse cardiac events, $p=0,003$) und Mortalität ($p=0,01$) in der PCI-Gruppe gezeigt, was durch die angewendete Risikoevaluation mittels Euroscore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) und STS (Society of Thoracic Surgeons) nicht vorherzusehen gewesen wäre, da für beide Gruppen ähnliche Risikoeinschätzungen berechnet wurden. Die Autoren kritisieren die existierenden Risikostratifizierungsmodelle mit der geringeren prädiktiven Power für die Patienten mit vorhergehender PCI als für die andere Gruppe, da dadurch die vorhergehende PCI als Risikofaktor unterschätzt wird [50].

Auch ältere Studien bezeichnen PCI als unabhängigen Risikofaktor für Mortalität nach Bypassoperation. 2005 beschrieben Hassan et al. in einer Studie die Mortalität nach Bypassoperationen als bei Patienten erhöht, die vorher einer PCI

unterzogen worden waren, wenngleich sie unter besseren Bedingungen aufgenommen wurden. Anders als in unserer Studie kamen die Patienten dieser Gruppe dort mit weniger Komorbiditäten und geringgradigerer KHK, doch mit fortgeschrittenen Symptomen und höherer Dringlichkeit. Wie vielen vorher ein Stent implantiert wurde, wird nicht beschrieben. Die PCI während desselben Krankenhausaufenthalts galt als Ausschlusskriterium, wiederum anders als bei uns [51].

Leider lassen sich in unserer Arbeit aufgrund der geringen Resonanz seitens sowohl der weiterbehandelnden Hausärzte als auch der Patienten keine Aussagen über Mortalität oder Morbidität im Langzeit-Follow-up machen, dies gilt insbesondere für die DES-Gruppe. Über das Überleben der Patienten lässt sich somit keine Aussage treffen.

Entsprechend dem großen Diskussionspotenzial über die richtige Entscheidung zwischen Bypassoperation und PCI, besonders bei komplexerer KHK, Beteiligung des Hauptstammes und Akutizität der Symptome, gibt es inzwischen eine Fülle von Studien, die sich mit dem Thema befassen. Im Jahr 2010 präsentierte eine amerikanische Arbeitsgruppe aus New York die Ergebnisse einer Studie, in der Patienten mit ACS und Mehrgefäß-KHK, also ähnlich dem Großteil unserer Studienpopulation, einer PCI oder Bypassoperation unterzogen wurden. Hier sprachen die Ergebnisse nach einem Monat für die PCI, zumindest was zerebrovaskulären Insult, MI und Bluttransfusionen betrifft. Bezüglich der Mortalität war weder nach einem Monat noch einem Jahr ein Unterschied festzustellen. Rezidivierende Ischämie und erneute Interventionen waren nach einem Monat sowie einem Jahr in der operierten Gruppe niedriger [52]. Ebenfalls von der Behandlung der Mehrgefäßkrankung handelt eine andere große Studie aus New York. Hannan et al. beschäftigten sich 2008 mit der Frage, ob DES oder Bypass für die Behandlung der Mehrgefäßkrankung besser geeignet sind. Frische MI und HAST waren hierbei ausgeschlossen. Bei insgesamt ca. 17 500 Patienten kam es nach 18 Monaten in der Bypass-Gruppe zu signifikant geringeren Raten an Tod, Tod oder MI und wiederholter Revaskularisierung [53]. In einer weiteren multizentrischen klinischen Studie war die kleinere Rate an wiederholter Revaskularisation der einzige Vorteil der Bypassoperation gegenüber Stent nach

fünf Jahren [54]. Dies schien nach dem ersten Jahr auch das Ergebnis der SYNTAX-Studie zu sein. Mohr et al. nahmen es in einer prospektiven randomisierten multizentrischen Studie mit insgesamt über 3000 Patienten in Angriff, die Antwort auf mehrere Fragen zu suchen: Wie verhalten sich die Outcomes nach Bypassoperation/Taxus-Stent-Implantation bei Dreigefäßerkrankung und/oder Hauptstammstenose und wie beeinflusst die Komplexität der Erkrankung das Outcome der einzelnen Behandlungsverfahren? Kumulativ liegt die MACCE-Rate (major adverse cardiac and cerebrovascular events) mit 28% in der PCI-Gruppe höher als mit 20,2% in der Bypassgruppe ($p < 0,001$). Lag im ersten Jahr der Vorteil der Bypassoperation noch lediglich an der geringeren Rate an wiederholter Revaskularisation, lassen sich dort jetzt auch bessere Ergebnisse bezüglich MI feststellen. Die Revaskularisierungsrate ist zwar kumulativ um das zweifache erhöht in der PCI-Gruppe (19,7% vs. 10,7%, $p < 0,001$), betrachtet man das dritte Jahr isoliert, lässt sich da kein signifikanter Unterschied mehr feststellen.

Die im ersten Jahr noch zuungunsten der operierten Gruppe erhöhte Rate an zerebrovaskulären Ereignissen ist nun im Gesamten betrachtet nicht mehr unterscheidbar zwischen den Gruppen.

Ein weiterer Punkt der SYNTAX-Studie ist die Einführung des SYNTAX-Scores, der wie einige andere Ergebnisse der Studie bereits in die Leitlinien der ESC zur koronaren Revaskularisation implementiert wurde. Der SYNTAX-Score beschreibt die Komplexität der KHK bezüglich Anzahl, Lokalisation und Schwere der Läsionen. Hier zeigt sich, dass ein erhöhter Score, also ein höherer Schweregrad, durchschnittlich ein schlechteres Resultat nach Stentimplantation bedingt, aber keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der Bypassoperation hat.

Dagegen waren die Ergebnisse der wenig komplexen HAST tendenziell sogar besser in der PCI-Gruppe als in der Bypass-Gruppe, im Gegensatz zur Dreigefäßerkrankung, die in der PCI-Gruppe deutlich unbefriedigender zu behandeln war als eine isolierte HAST oder HAST mit 1-/2-KHK [55].

Einige kleinere Studien sehen die Versorgung von HAST mit Stents ebenfalls als akzeptabel an, auch wenn immer noch erhöhte TVR bzw. Restenose in Stent-versorgten Gefäßen, besonders mit BMS, festgestellt wird [56, 57].

Bessere Ergebnisse betreffend MACCE-Raten zugunsten operierter Patienten werden auch in OPCAB (off-pump coronary artery bypass)-vs.-DES-Studien gezeigt. Wiederum werden diese Vorzüge vor allem durch geringere Revaskularisationsraten bedingt [58, 59].

Offenbar ist die Rekanalisierung verschlossener Koronararterien mit oder ohne Stent mittels interventioneller Koronarangiographie bezüglich TVR und MACE in vielen Fällen der Operation nicht, jedenfalls noch nicht, überlegen. Deshalb sollte auf den vorschnellen und unbedachten Einsatz, besonders von DES, verzichtet werden. Zum einen im Hinblick darauf, dass eine Stentimplantation einen unabhängigen Risikofaktor für Bypassoperationen darstellt und diese als Re-Revaskularisierungsmethode notwendig werden könnte, und zum anderen wegen der noch nicht ganz ausgereiften, unabdingbaren verstärkten Thrombozytenaggregationshemmung. So wäre eine leitliniengerechtere Anwendung von DES wünschenswert. Komplikationen, die, wie auch in unserer Untersuchung, bei versuchten Stentimplantationen auftreten können, dürfen nicht unterschätzt werden.

Vielversprechende neuere Generationen von DES, Thrombozytenaggregationshemmern und anderen Arten von Stents, etwa resorbierbare oder selbstauflösende Stents, werden mit Spannung erwartet. So fragt man sich jetzt, ob die Ergebnisse der SYNTAX-Studie anders aussehen würden, wäre ein Stent der zweiten DES-Generation anstelle von TAXUS verwendet worden [60].

Was die Neuerungen an Fortschritt bringen werden, wird die Zukunft zeigen. In der Zwischenzeit würden sich durch eine professionelle, kollegiale und patientenorientierte Zusammenarbeit von Kardiologen und Herzchirurgen bereits jetzt schon zufriedenstellende Ergebnisse in der Behandlung des akuten Koronarsyndroms erzielen lassen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt die Problematik der Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) bzw. des akuten Koronarsyndroms. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf den postoperativen Ergebnissen nach notfallmäßiger Bypassoperation in der Herzchirurgischen Klinik der Universität München in den Jahren 2005 bis 2007. Hierbei wurden die Ergebnisse dreier unterschiedlicher Gruppen explorativ untersucht: Zwei Gruppen von Patienten, bei denen vor dem hier untersuchten Eingriff bereits eine Stentimplantation durchgeführt worden war, unterschieden nach Drug-Eluting-Stent (DES; n=23) und Bare-Metal-Stent (BMS; n=34), und eine Gruppe, bei der vorher kein Stent (Kontrollgruppe, KG; n=160) vorhanden war. Somit sollte der Einfluss der unterschiedlichen präoperativen Bedingungen auf den postoperativen Zustand der Patienten herausgearbeitet werden.

Bei den DES handelte es sich um Sirolimus- oder Paclitaxel-beschichtete Stents.

In der Absicht, möglichst viele dazugehörige Aspekte zu beachten, wurden sowohl demographische als auch prä-, intra- und postoperative klinische Daten untersucht und diese zwischen den Gruppen verglichen.

Die verschiedenen Parameter wurden mithilfe der Patientenakten und im Intranet des Klinikums befindlichen Daten erhoben. Hieraus wurden statistische Werte wie prozentuale Anteile, Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt und diese zwischen den Gruppen verglichen. Mittels p-Wert konnten statistisch signifikante Unterschiede bestimmt werden.

Bezüglich der demographischen Daten wie Alter (DES: $64,9 \pm 9,2$; BMS: $65,7 \pm 7,6$; KG: $67,5 \pm 10,1$ Jahre) und Geschlecht (DES: 30%, BMS: 24%, KG: 27% weiblich) unterscheiden sich die Gruppen nicht wesentlich voneinander. Insgesamt sind auch präoperative klinische Daten wie Risikofaktoren für eine KHK oder Vorerkrankungen vergleichbar. Allerdings ist die Beteiligung des linken Hauptstamms an der KHK in den Gruppen deutlich unterschiedlich. In der Kontrollgruppe ist der Hauptstamm häufiger und in höherem Ausmaß betroffen als in den Stent-Gruppen (DES: 26,1%, BMS: 32,4%, KG: 51,9%; $p=0,015$). Ein weiterer markanter Punkt betrifft die verschiedenen Komplikationen der

präoperativen Herzkatheterintervention, der jeder Patient präoperativ unterzogen wurde. Dabei handelte es sich meist um frustrane Rekanalisations- oder Stentimplantationsversuche, Dissektionen von Gefäßen oder Gefäßverschlüsse. In den Stent-Gruppen kam es dabei im Gegensatz zur Kontrollgruppe einige Male zu einer Perforation (DES: n=1, BMS: n=2; p=0,017) einer Koronararterie und einer daraus resultierenden Perikardtamponade (DES: n=1, BMS: n=1).

Untersucht wurden auch präoperative Stentthrombosen bzw. In-Stent-Restenosen. Hier ergibt sich auf den ersten Blick eine Tendenz zu schnelleren Stentverschlüssen in der DES-Gruppe ab dem Zeitpunkt der Implantation. Dies lässt sich aufgrund der Datenlage aber nicht als signifikant belegen.

An verschiedenen Stellen der Untersuchung, prä-, postoperativ und im Follow-up, wird die Gabe von Thrombozytenaggregationsinhibitoren und Antikoagulantien eingehend betrachtet. Hierbei zeigt sich immer eine signifikant häufigere Clopidogrel-Gabe bei den Stent-, vor allem den DES-Patienten, prä- (DES: 87,0%, BMS: 52,9%, KG: 37,5%; p<0,001) wie postoperativ bei Entlassung (DES: 65,2%, BMS: 29,4%, KG: 26,3%; p<0,001), sowie postoperativ tendenziell eine höhere Anzahl verschiedener Medikamente pro Patient (DES: 1,7 ±0,6, BMS: 1,6 ±0,7, KG: 1,4 ±0,5), beispielsweise ASS, Clopidogrel und Heparin gleichzeitig. Dies würde auch einen Erklärungsansatz für die aufgetretenen Operationskomplikationen, den Kernpunkt der Arbeit, liefern. Es zeigten sich hauptsächlich folgende Komplikationen: Nahtblutungen, gerinnungsbedingte Blutungen, Rethorakotomie aufgrund starker Blutung, Verschluss frischer Bypässe, Erregungsrückbildungsstörungen und ST-Streckenhebungen im EKG, Low-output-Syndrom und Schwierigkeiten bei der Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation. Signifikante Unterschiede gab es dabei im Fall der Nahtblutung (DES: 8,7%, BMS: 8,8%, KG: 1,8%; p=0,032) und Rethorakotomie (DES: 8,7%, BMS: 14,7%, KG: 3,7%; p=0,031), welche in den Stent-Gruppen häufiger waren, und beim Verschluss eines neuen Bypasses (DES: 13,0%, KG: 1,8%; p=0,024).

Ebenfalls in den Stent-Gruppen kam es im Verlauf bzw. kurz nach der Operation signifikant häufiger zu vorher nicht vorhandenen ST-Streckenhebungen im EKG (DES: 11,1%, BMS: 7,7%, KG: 0,8%; p=0,024).

Im Hinblick auf Transfusionsmengen, Intensiv- und Beatmungspflichtigkeit unterschieden sich die Gruppen kaum voneinander.

Zur Vervollständigung der Untersuchung der Operationsergebnisse und des weiteren gesundheitlichen Verlaufs der Patienten wurde ein Fragebogen zum Langzeit-Follow-up erstellt und dieser im Bereich von drei bis fünf Jahren nach der Bypassoperation an die weiterbehandelnden Hausärzte und Kardiologen übermittelt. Dabei wurde vor allem nach aktuellen kardialen Beschwerden und Symptomen der Patienten gefragt. Aufgrund der geringen Resonanz sind die Ergebnisse in der Arbeit zwar aufgeführt, jedoch wenig aussagekräftig. Eine Aussage zu Langzeit-Ergebnissen oder gar dem Überleben der Patienten ist deshalb nicht möglich.

Insgesamt lassen sich zwei Schlussfolgerungen ziehen: Eine vorhergehende Stent-Implantation scheint einen Risikofaktor für Komplikationen einer Bypassoperation darzustellen, nicht zuletzt aufgrund der erhöhten Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, deren Einsatz auch wiederholt Gegenstand der öffentlichen Kritik an DES darstellt.

Desweiteren weist die aktuelle Datenlage darauf hin, dass sich optimierte Behandlungsergebnisse erzielen lassen, wenn die individuellen Voraussetzungen jedes Patienten bei der Entscheidungsfindung zwischen primärer PCI oder primärem Bypass respektiert werden.

6 Abkürzungsverzeichnis

A.: Arterie

ACS: Acute Coronary Syndrome

AP: Angina pectoris

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

ASS: Acetylsalicylsäure

BMI: Body-Mass Index

BMS: Bare-Metal Stent

CK: Kreatinkinase; Referenzwert <180 U/l bei 37°C

CK-MB: MB-Isoenzym der Kreatinkinase; Referenzwert <15 U/l bei 37°C

CPR: kardiopulmonale Revaskularisation

DES: Drug-Eluting Stent

diast.: diastolisch

ECMO: Extra-Corporeal Membrane Oxygenation

EF: Ejection Fraction

EKG: Elektrokardiogramm

EK: Erythrozytenkonzentrat

EKZ: extrakorporale Zirkulation

ESC: European Society of Cardiology

FA: Familienanamnese

FFP: Fresh Frozen Plasma

HA: Hauptast/Hauptstamm

HAST: (linke) Hauptaststenose

HDL: High-Density Lipoprotein

HF: Herzfrequenz

IABP: Intraaortic Balloon Pump

KHK: koronare Herzkrankheit

LDH/HBDH: Lactatdehydrogenase und das Isoenzym

LDL: Low-Density Lipoprotein

LIMA/RIMA: Left/Right Internal Mammarian Artery = linke/rechte Arteria thoracica interna

LV: linksventrikulär

m: männlich

MACCE: Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

MACE: Major Adverse Cardiac Events

MI: Myokardinfarkt

NSTEMI: Non-ST-Segment Elevation Infarction

OPCAB: Off-Pump Coronary Artery Bypass

paVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCI: perkutane Koronarintervention

R.: Ramus

RCA: Right Coronary Artery

RCX: Ramus circumflexus

RIVA: Ramus interventricularis anterior

SD: Standard Deviation = Standardabweichung

STEMI: ST-Segment Elevation Infarction

TK: Thrombozytenkonzentrat

Trop. I: Troponin I; Referenzwert >0,1 ng/ml

TVR: Target Vessel Revascularization

UKG: Ultraschall Kardiographie

V.: Vena

w: weiblich

7 Quellenverzeichnis

1. Hamm C (2009): SYNTAX-Studie. Nichts Neues am Kathetertisch. Der Kardiologe Vol. 3, S.294-295.
2. Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede: http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=13932&suchstring=&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_lfd_nr=1&p_news=J&p_sprachkz=D&p_uid=gastd&p_aid=50746001&hlp_nr=2&p_janein=J [Stand Juni 2011].
3. Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=50746001&nummer=670&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=28348829 [Stand Juni 2011].
4. Renz-Polster H (2008): Basislehrbuch Innere Medizin. Kompakt-greifbar-verständlich. München 2008, S. 63-87.
5. Zeitz M, Dietel M, Suttorp N (2009): Harrisons Innere Medizin, Berlin 2009, S. 1867.
6. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV (2006): Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. Lancet, Vol. 368, S.29-36.
7. Erdmann E (2008): Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. Heidelberg 2008, S. 38-65.

- 8.** Michels G, Schneider T(2009) : Klinikmanual Innere Medizin, Heidelberg 2009, S. 35-46.
- 9.** Assmann G, Schulte H, Cullen P (1997): New and classical risk factors – the Münster heart study (PROCAM). Eur J Med Res, Vol. 2, S. 237–242.
- 10.** Herold G (2008): Innere Medizin. Herold 2008, Köln 2008, S. 215-227.
- 11.** Andersen K, Jóhannesdóttir BK, Kristjánsson JM, Gudnason T (2011): Decreasing case fatality in myocardial infarction is explained by improved medical treatment. Acta Cardiol, Vol. 66, S. 39-45.
- 12.** Karabulut A, Cakmak M (2011): Position of tirofiban in ST segment elevation myocardial infarction treatment: more than an adjunctive therapy. Blood Coagul Fibrinolysis, Vol. 22, S. 449-450.
- 13.** Mehta SR, Yusuf S (2000): The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. Eur Heart J, Vol. 21, S. 2033-2041.
- 14.** Cantor WJ, Fitchett D., Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG (2009): Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. N Engl J Med, Nr. 360, S. 2705–2718.
- 15.** Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A (2005): Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA, Vol 293, S. 2126-2130.

- 16.** Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT (2006): Coronary artery stents. *N Engl J Med*, Nr. 354, S. 483–495.
- 17.** von Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, Schiele F, Thomas M, Commeau P, Ramsdale DR, Garcia E, Hamm CW, Hoffmann R, Reineke T, Klues HG (2002): Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation*, Vol. 105, S. 583–588.
- 18.** Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, Frasheri A, Klauss V, Auge JM, Rubartelli P, Morice MC, Cremonesi A, Schofer J, Bortone A, Colombo A (2004): Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol*, Vol. 43, S. 943–949.
- 19.** Silber S, Borggrefe M, Böhm M (2007): Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES). Eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien mit 28.984 Patienten. *Der Kardiologe* 2007, Nr. 1, S. 84–111.
- 20.** van Aken H (2007): *Intensivmedizin*, Stuttgart 2007, S. 178-181.
- 21.** Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario K, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa-Uva M, Taggart D (2010): Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, Vol. 31, S. 2501–2555.
- 22.** Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW (2005): The SYNTAX

Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, Vol. 1, S. 219-227.

23. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, van den Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby K (2009): Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, Vol. 360, S. 2176–2190.

24. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarjan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S (2009): Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, Vol. 360, S. 2165–2175.

25. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams Do, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B (2006): ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, Vol. 113, S. 156-175.

26. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gaspardone A, Ochala A, Zmudka K, Bolognese L, Steg PG, Flather M (2008): Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* Vol. 371, S. 559–568.

27. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazques N, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopes-Mesa J, Fernandes-Vazques F, Calvo I, Martinez-Elbal L, San Roman A, JA, Ramos B (2004): Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis

versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*, Vol. 364, S. 1045–1053.

28. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R (2005): Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, Vol. 353, S. 2758–2768.

29. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU, Yuh DD (2008): Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg*, Vol. 135, S. 503–511.

30. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberg L, Sigwart U (1991): Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*, Vol. 324, S. 13-17.

31. Doyle B, Rihal CS, O’Sullivan CJ, Lennon RJ, Wiste HJ, Bell M, Bresnahan J, Holmes DR (2007): Outcome of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation*, Vol. 116, S. 2391-2398.

32. Bruckenberg E (2007): Herzbericht 2006. Hannover 2007.

33. Ong AT, Hoyer A, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K, Regar E, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, de Jaegere PP, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW (2005): Thirty-day incidence and six month clinical outcome of thrombotic stents after bare-metal, sirolimus or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, Vol. 45, S. 947-953.

- 34.** Kereiakes DJ, Choo JK, Young JJ, Broderick TM (2004): Thrombosis and drug-eluting stents: a critical appraisal. *Rev Cardiovasc Med*, Vol. 5, S. 9-15.
- 35.** Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Hayashi EB, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotica R(2002): A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, Vol. 346, S. 1773-1780.
- 36.** Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jäger JL, Kuntz RE (2003): Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, Vol. 349, S. 1315-1323.
- 37.** Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R (2006): Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans. Delayed Healing an Late Thrombotic Risk. *J Am Coll Cardiol*, Vol. 48, S. 193-202.
- 38.** Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton T, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL (2006): Late Thrombosis of Drug-Eluting Stents: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Med*, Vol. 119, S. 1056-1061.
- 39.** Lagerqvist B, James SK, Stenestrand u, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L (2007): Long-Term outcomes with Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Sweden. *N Engl J Med*, Vol. 356, S. 1009-1019.
- 40.** Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Hansen HH, Bottcher M, Lassen JF, Krussel LR, Rasmussen K, Hansen KN, PedersenL, Johnsen SP, Soerensen HT, Thuesen L (2007): Stent Thrombosis, Myocardial Infarction, and Death After Drug-Eluting and Bare-Metal Stent Coronary Interventions. *J Am Coll Cardiol*, Vol. 50, S. 463-470.

- 41.** Kupferwasser LI, Amorn AM, Kapoor N, Lee MS, Kar S, Cercek B, Dohad S, Mirocha J, Forrester JS, Shah PK, Makkar RR (2007): Comparison of Drug-Eluting Stents With Bare Metal Stents in Unselected Patients With Acute Myocardial Infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*, Vol. 70, S. 1-8.
- 42.** Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB (2007): Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med*, Vol. 356, S. 998-1008.
- 43.** Quizhpe AR, Feres F, de Ribamar C, Abizaid A, Maldonado G, Costa R, Cano M, Moreira AC, Staico R, Mattos LA, Tanajura LF, Chaves A, Centemero M, Sousa AM, Sousa JE (2007): Drug eluting stents vs bare metal stents for the treatment of large coronary vessels. *Am Heart J*, Vol. 154, S. 373-378.
- 44.** Lemesle G, Torguson R, Bonello L, de Labriolle A, Maluenda G, Ben-Dor I, Collins SD, Syed AI, Xue Z, Satler LF, Pichard AD, Waksman R (2011): Relation between clopidogrel discontinuation and early cardiovascular events after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *EuroIntervention*, Vol 6, S. 1053-1059.
- 45.** Silber S, Hoffmeister HM, Bode C (2008): Optimale Thrombozytenaggregationshemmung nach koronarer Stentimplantation. Aktueller Stand. *Herz*; Vol. 33, S. 244-253.
- 46.** Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, Messenger JC, Khanal S, Peterson ED, Bach RG, Krumholz HM, Cohen DJ (2006): Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*, Vol. 113, S. 2803-2809.

47. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K (2010): Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, Vol. 362, S. 1374-1382.

48. Airolidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, Bonizzoni E, Carlino M, Gerckens U, Godino C, Melzi G, Michev I, Montofarno M, Sangiorini GM, Qasim A, Chieffo A, Briguori C, Grube E (2007): Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*, Vol. 116, S. 745-754.

49. Oberhänsli M, Puricel S, Togni M, Cook S (2011): Coronary stent thrombosis: what's new in 2011? *Herz*, Vol. 36, S. 241-253.

50. Bonaros N, Vill D, Wiedemann D, Fischler K, Friedrich G, Pachinger O, Grimm M, Schachner T (2011): Major risk stratification models do not predict perioperative outcome after coronary artery bypass grafting in patients with previous percutaneous intervention. *Eur J Cardiothorac Surg*, Vol. 39, S. 164-169.

51. Hassan A, Buth KJ, Baskett RJ, Ali IS, Maitland A, Sullivan JA, Ghali WA, Hirsch GM (2005): The association between prior percutaneous coronary intervention and short-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*, Vol. 150, S. 1026-1031

52. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW (2010): Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, Vol. 3, S. 1059-1067.

- 53.** Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH (2008): Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*, Vol. 358, S. 331-341.
- 54.** Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F (2005): Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, Vol. 46, S. 253-260.
- 55.** Rastan AJ, Mohr FW (2011): 3-Jahres-Ergebnisse der SYNTAX-Studie. Update und Folgen. *Z Herz-Thorax-Gefäßschir*, Vol. 25, S. 38-44.
- 56.** Park DW, Kim YH, Yun SC, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Kim JJ, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Park SW, Park SJ (2010): Long-term outcomes after stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) Registry. *J Am Coll Cardiol*, Vol. 56, S. 1366-1375.
- 57.** Qarawani D, Menachem N, Ganem D, Hasin Y (2010): Unprotected left main stenting, short- and long-term outcomes. *Acute Card Care*, Vol. 12, S. 124-129.
- 58.** Briguori C, Condorelli G, Airolidi F, Focaccio A, D'Andrea D, Cannavale M, Abarghouei AA, Giordano S, De Vivo F, Ricciardelli B, Colombo A (2007): Comparison of coronary drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, Vol. 99, S. 779-784.
- 59.** Yi G, Youn YN, Yoo KJ, Hong YS (2008): Comparison of off-pump coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention versus drug-

eluting stents for three-vessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*, Vol. 86, S. 1438-1443.

60. Claessen BE, Stone GW, Smits PC, Kedhi E, Kikkert WJ, Piek JJ, Henriques JP (2010): Would SYNTAX have been a positive trial if XIENCE V had been used instead of TAXUS?: A meta-analysis of a first-generation vs. a second-generation drug-eluting stent system. *Neth Heart J*, Vol. 18, S. 451-453.

8 Danksagung

Bei Prof. Dr. Bruno Reichart bedanke ich mich herzlich für die wissenschaftliche Unterstützung und die ursprüngliche Anregung für diese Arbeit. Es ist mir eine Ehre, ihn als Doktorvater nennen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Paolo Brenner, ohne dessen Motivation, Wissen und Geduld diese Arbeit weder begonnen noch beendet worden wäre.

Ebenso gebührt mein Dank Frau Simone Schrodi vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie am Klinikum Großhadern für entscheidende Ratschläge und ein immer wieder offenes Ohr sowie PD Dr. Sandra Eifert aus der Herzchirurgie für unverhoffte und selbstlose Hilfestellung.

9 Anhang

Zu Tabelle 1.4

In den ESC-Leitlinien gebräuchliche Empfehlungsklassen, s. [21]

Classes of recommendations	Definition
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure
<i>Class IIa</i>	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy
<i>Class IIb</i>	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.

Zu Tabelle 1.4

In den ESC-Leitlinien gebräuchliche Evidenzgrade, s. [21]

Level of evidence	Definition
A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries

Tabelle zu Abbildungen 3.1/3.2

Demographische Daten

	DES-Gruppe	BMS-Gruppe	Kontrollgruppe
Anz. Patienten (n)	23	34	160
davon männlich (n (%))	16 (69,6)	26 (76,5)	117 (73,1)
davon weiblich (n (%))	7 (30,4)	8 (23,5)	43 (26,9)
Alter in Jahren \pm SD	64,9 \pm 9,2	65,7 \pm 7,6	67,5 \pm 10,1
(Min-Max)	(42-79)	(50-79)	(30-92)

Tabelle zu Abbildung 3.11

Haupt-OP-Grund

	DES-Gruppe (n=23)	BMS-Gruppe (n=34)	Kontrollgruppe (n=160)
akuter MI (n (%))	5 (21,7)	9 (26,5)	69 (43,2)
ACS (n (%))	6 (26,1)	10 (29,4)	37 (23,1)
instabile AP (n (%))	11 (47,8)	13 (38,2)	51 (31,9)
Perikardtamponade (n (%))	1 (4,3)	1 (2,9)	0 (-)
erfolgte CPR (n (%))	0 (-)	1 (2,9)	3 (1,9)

Tabelle zu Abbildung 3.31-3.34

Allgemeiner und kardialer Gesundheitszustand

	DES-Gruppe (n=7)	BMS-Gruppe (n=14)	Kontrollgruppe (n=55)
Allgemeinzustand			
gut (n (%))	5 (71,4)	8 (57,1)	43 (78,2)
mäßig (n (%))	1 (14,3)	5 (35,7)	9 (16,4)
NYHA 0 (n (%))			
I (n (%))	2 (28,6)	3 (21,4)	22 (40,0)
II (n (%))	2 (28,6)	8 (57,1)	14 (25,5)
III (n (%))	0 (-)	1 (7,1)	3 (5,5)
AP-Beschwerden			
nie (n (%))	4 (57,1)	7 (50,0)	28 (50,9)
selten (n (%))	1 (14,3)	6 (42,9)	21 (38,2)
oft (n (%))	1 (14,3)	0 (-)	2 (3,6)
CCS 0 (n (%))			
1 (n (%))	1 (14,3)	2 (14,3)	13 (23,6)
2 (n (%))	1 (14,3)	1 (7,1)	6 (10,9)
3 (n (%))	0 (-)	1 (7,1)	0 (-)

Fragebogen zu Kapitel 3.4 Langzeit-Follow-up

- Allgemeinzustand: ☐ gut ☐ mäßig ☐ schlecht
- NYHA-Stadium: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
- Nach der Operation am entstandene Beschwerden:
 - Angina-Pectoris-Beschwerden: ☐ nie ☐ selten ☐ häufig
 - CCS-Stadium der AP: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
 - Dyspnoe ☐ bei schwerer Belastung ☐ bei leichter Belastung ☐ in Ruhe
 - ☐ Schwindel ☐ Synkopen ☐ Beinödeme ☐ Stauungsleber
 - ☐ Herzrhythmusstörungen
 - ☐ Myokardinfarkt, falls ja: (Datum)
 - ☐ andere schwere Ereignisse (falls verstorben, bitte Sterbedatum und Todesursache):
- Nachintervention an folgenden Koronararterien:
 -
 - ☐ Bypass-OP (Datum)
 - ☐ PTCA (Datum),
(Name des Stents, z.B. Cypher)
- Falls in der Zwischenzeit ein UKG durchgeführt wurde: Auffälligkeiten
.....
..... EF
- Welche dauerhaften Gerinnungshemmer nimmt der Patient ein?
.....
Falls Clopidogrel dabei ist, wie lange noch?